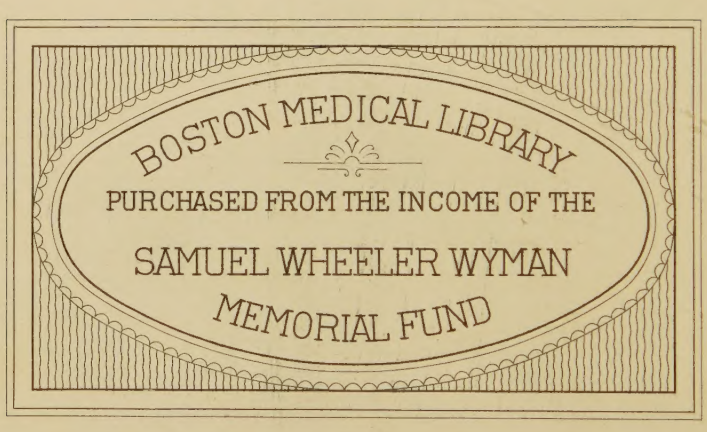
COUNTWAY LIBRARY
HC 525R P

9.D.26


BOSTON MEDICAL LIBRARY
PURCHASED FROM THE INCOME OF THE
SAMUEL WHEELER WYMAN
MEMORIAL FUND

Studien über die Fortpflanzung von Bakterien, Spirillen und Spirochäten

Von

Dr. med. **E. Meirowsky**
Köln a. Rh.

Mit 1 Textfigur und 19 Tafeln

Berlin
Verlag von Julius Springer
1914

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.
Copyright by Julius Springer in Berlin 1914.

BOSTON MEDICAL
NOV 15 1915
LIBRARY

Druck der Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

Seiner Exzellenz dem Wirklichen Geheimen Rat

Professor Dr. P. Ehrlich,

dem Begründer der vitalen Färbung und der modernen Chemotherapie,

in aufrichtiger Verehrung gewidmet

vom Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/studienuberdiefo0000drme

Vorwort.

Zu den vorliegenden Untersuchungen bin ich durch die Verleihung eines Preises aus der Adelheid-Bleichröder-Stiftung angeregt worden. Sie sind mit deren Unterstützung ausgeführt und bilden die Fortsetzung früherer Bemühungen, in die Innenstruktur der Spirochäten einzudringen. Erfüllt von dem Gedanken der Lehre Schaudinns von der Protozoennatur der Spirochäten, glaubte ich, mit Hilfe von vitalen Färbungen die Kernverhältnisse der Spirochäten auffinden und damit den Beweis für die Richtigkeit der Schaudinnschen Lehre erbringen zu können. Da ich mit dieser Arbeitshypothese an meine Studien heranging, war ich in keiner Weise nach der Richtung voreingenommen, daß die Spirochäten, entsprechend der Annahme von Robert Koch, Metschnikoff, Levaditi, Borrel, Zettnow, J. Groß, Sobernheim und anderen hervorragenden Bakteriologen, pflanzliche Gebilde sein könnten. Nachdem ich aber durch das liebenswürdige Entgegenkommen des Herrn Kollegen Sowade in Halle, dem ich das Gelingen dieser Arbeit in erster Linie verdanke, in die Lage gekommen war, eine Reihe von Spirochätenreinkulturen zu studieren, drängten sich mir im Laufe meiner Untersuchungen bei allen angewandten Methoden immer wiederkehrende Befunde auf, die mich zu der unerschütterlichen Überzeugung führten, daß die Spirochäten im Gegensatz zu der Annahme Schaudinns und in Übereinstimmung mit den vorher genannten Autoren echte pflanzliche Parasiten darstellen. So ist das Ergebnis meiner Untersuchung der Hypothese, von der ich ausging, diametral entgegengesetzt.

Da ich nicht in einem mit modernen Hilfsmitteln ausgestatteten Institut gearbeitet, sondern alle Befunde in meinem Privatlaboratorium erhoben habe, ist mir die Durchführung dieser Arbeit nur dadurch möglich gewesen, daß ich mich der Unterstützung zahlreicher Freunde und Kollegen zu erfreuen hatte. In erster Reihe bin ich Herrn Kollegen Sowade in Halle, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Geheimrat Neisser, sowie Herrn Professor Bruck in Breslau für die Überlassung von Spirochätenkulturen zu Dank verpflichtet. Mit Luesmaterial bin ich in reichem Maße von meinem verehrten Freunde Herrn Geheimrat Dr. Wolfs und von Herrn Professor Dr. Zinsser unterstützt worden. Lepramaterial und Kulturen verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Professor Unna in Hamburg, Dr. Reenstierna-Stockholm, Professor Kedroswki in Moskau und Dr. Aekersberg in Jerfsö. Hühnerspirillose überließen mir Exzellenz Ehrlich und der Präsident des Kaiserlichen Reichs-Gesundheitsamtes Herr Wirkl. Geh. Oberregierungsrat Dr. med. hon. c. Bumm. Bei der Herstellung der Farbgemische hatte ich mich der Unter-

stützung von Herrn Dr. Hollborn in Leipzig, des Inhabers des Grübler-schen Laboratoriums, zu erfreuen.

Die Zeichnungen sind — Tafel VI ausgenommen — von Herrn Delfosse in Bonn, die mikrophotographischen Aufnahmen teils von dem Photographen Herrn A. Kreyenkamp-Köln, teils von mir ausgeführt worden. Allen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben, spreche ich an dieser Stelle meinen wärmsten Dank aus, besonders auch Herrn Julius Springer, der mir in allen den Verlag betreffenden Angelegenheiten größtes Entgegenkommen gezeigt und für eine vorzügliche Wiedergabe der Tafeln Sorge getragen hat.

Köln, im Mai 1914.

Dr. Meirowsky.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

I. Untersuchungsmethoden 1

II. Befunde an Tuberkelbazillen der Reinkultur und des Sputums 6

III. Befunde bei Leprabazillen 11

IV. Untersuchungen an Reinkulturen des Paratyphus B-Bacillus und des Bacillus enteritidis Gärtner 15

V. Untersuchungen an Kulturen von Spirillum rubrum und Spirillum tyrogenum Deneke 17

VI. Gegenwärtiger Stand unserer Kenntnisse vom Bau und der Fortpflanzung der Spirochäten 20

VII. Befunde an Kulturspirochäten 42

A. Ergebnisse bei der Untersuchung nach der vitalen Methylen-Methylviolett-Methode 42

B. Untersuchung der Kulturspirochäten im Dunkelfeld 46

C. Streckung und Seitensprossung der Spirochäten 47

D. Beobachtung an fixierten und nach der Fixierung gefärbten Kulturspirochäten 48

VIII. Beobachtungen an Gewebsspirochäten 49

IX. Untersuchungen an Hühnerspirillose 52

X. Untersuchungen an den bei Balanitis vorkommenden Spirochäten 54

XI. Befunde an den bei Stomatitis vorkommenden Spirochäten 55

XII. Zusammenfassung der Befunde an Spirochäten 55

XIII. Kritik der Befunde 66

Literaturverzeichnis 88

I. Untersuchungsmethodik.

Das lebende Protoplasma verändert in demselben Augenblick seine innere Struktur, in dem es mit fixierenden, das Eiweiß fällenden Mitteln in Berührung gebracht wird. Es ist daher, wie ich bereits früher ausführte, eine selbstverständliche Wahrheit, daß wir in fixierten Präparaten nicht die Struktur des lebenden, sondern die des toten Protoplasmas sehen. Dieser Unterschied wird besonders deutlich, wenn man sich vitaler Färbemethoden zur Darstellung der in der Dermatologie bekannten Hefen und Pilze bedient.

In Anlehnung an ein von Plato aus der Neisserschen Klinik angegebenes Verfahren zur Färbung lebender Gonokokken haben A. Pappenheim, Levaditi und Nakanishi Methoden ausgearbeitet, die es ermöglichen, die Bakterien lebend zu färben und gleichzeitig alle Struktureinzelheiten deutlich zur Darstellung zu bringen. Dieses Ziel wird dadurch erreicht, daß jede Fixierung unterbleibt und der Farbstoff in minimalen Mengen zugeführt wird, die eine Überfärbung unmöglich machen. Nakanishi benutzte Methylenblau, Czaplewski das Mansonsche Gemisch, das durch Auflösung von 2 g Methylenblau in einem kochenden Gemisch einer 5%igen Boraxlösung hergestellt wird.

Den Vorgang der Färbung schildert Czaplewski folgendermaßen: „Die Methode ist eine Modifikation und Weiterbildung der Nakanishischen Färbemethode und stellt im wesentlichen eine vitale polychromatische Minimalfärbung dar. Von den benutzten Farbstoffen hat sich mir am besten Boraxmethylenblau bewährt. Das Verfahren selbst ist sehr einfach. Auf sauber geputztem und durch mehrfaches Flambieren sterilisiertem Objektträger wird eine sehr dünne Schicht der Farbstofflösung ausgestrichen und angetrocknet. Der bestrichene Objektträger wird durch nochmaliges Flambieren sterilisiert und umgekehrt angelehnt. Auf ein reingeputztes, ebenfalls durch Flambieren sterilisiertes Deckgläschen kommt dann ein sehr kleines Tröpfchen des zu untersuchenden Materials (am besten stets in Originalflüssigkeit aufgeschwemmt). Das so präparierte Deckgläschen wird auf die angetrocknete dünne Farbschicht gelegt, so daß sich das kleine Tröpfchen zwischen Objektträger und Deckglas ausbreitet, wobei es sich meist deutlich blau färbt. Um Verdunstung zu verhindern, wird der Rand des Deckgläschens mit Deckglaskitt dick umzogen. Eine Mischung von Kolophonium und Wachs zu gleichen Teilen hat sich am besten bewährt. Gerade das zufällig benutzte Boraxmethylenblau, welches ja eine äußerst kräftig wirkende und daher schon in geringsten Verdünnungen scharf färbende Farbstofflösung darstellt, bewährte sich am besten, insofern es vielfach sehr hübsche, einzeitige polychromatische Färbungen lieferte. Hierbei

BOSTON MEDICAL LIBRARY

traten, wie bei der Giemsafärbung, alle möglichen Nuancen von rein blau über violett bis zu dunkel kirschrot auf. Dabei färbt die Methode äußerst distinkt und liefert dadurch in Bakterien und anderen niederen Organismen und Zellen zahlreiche feinste Details, weil der sehr verdünnte Farbstoff langsam und allmählich von den verschiedenen Zellbestandteilen aufgenommen wird. Bakterien bleiben dabei zum Teil, trotz Annahme der Färbung, beweglich. Andere Farbstoffe und auch andere Methylenblaulösungen lieferten nicht gleich gute Resultate."

Mit Hilfe dieser Methode, die ich in der Folge als Nakanishi-Methode bezeichnen werde, konnte ich an Hefe und Pilzen eine Innenstruktur auffinden, deren Nachweis nicht gelingt, sobald eine Fixierung vorangegangen ist. Durch diese Beobachtung kam ich zu der Arbeitshypothese, daß vielleicht die Anwendung der vitalen Färbung dazu führen könne, den Kernapparat der Spirochäten darzustellen und damit die Schaudinnsche Hypothese von der Trypanosomennatur der Spirochäten zu beweisen. Eine vitale Färbung von Spirillen wurde im Jahre 1895 zuerst von Zettnow angegeben. Er vermischte einen Tropfen frischer, wässeriger Methylenblaulösung von hellblauer Färbung mit einem kleinen Teil seiner 12 Tage alten Kultur von Undula minus und untersuchte die Bakterien im hängenden Tropfen, die sich, ohne an Beweglichkeit einzubüssen, innerhalb einiger Minuten mehr oder weniger kräftig färbten. Das Methylenblau schädigte die Spirillen so wenig, daß sie, in blau gefärbtem Zustande übergeimpft, gut weiter wuchsen und sich kräftig vermehrten. Um nämlich sicher zu sein, daß auch die ruhenden blau gefärbten Individuen bei der Aufnahme lebend gewesen sind, ihre Struktur also auch die lebenden und nicht etwa die toten Organismen darstellt, hat sich Zettnow durch Eintragung von 2—4 Ösen einer frischen 24—30 Stunden alten Kultur der betreffenden Art in sterile Lösung von Methylenblau davon überzeugt, daß die Spirillen durch eine solche Färbung nicht merklich geschädigt wurden, sondern bei der Überimpfung eine tadellose Reinkultur ergaben. Da nun solche Formen, wie Zettnow sie photographiert hat, von ihm auch im beweglichen Zustande beobachtet worden sind, so ist er der festen Überzeugung, daß die mit Methylenblau gefärbten, ruhenden Spirillen noch bei der Aufnahme lebend waren, daß also auch ihr Bau, der durch die Färbung klarer hervortritt, derselbe ist, wie derjenige der lebenden, ungefärbten Individuen.

Alsdann haben E. Hoffmann die Spirochaeta balanitidis, buccalis und dentium, und Mandelbaum, wohl als erster, die Spirochaeta pallida mit Methylenblau vital zur Darstellung gebracht.

Im Jahre 1910 fand ich, daß das Methylviolett und das Neutralrot sich in besonders hervorragendem Maße zur vitalen Färbung eignen und veröffentlichte damals folgende Methode: wenn man aus Methylviolett (oder Krystallviolett, Gentianaviolett, Cresylechtviolett) und physiologischer Kochsalzlösung einen Farbstoffbrei herstellt und diesen in einen ulzerierten Primäraffekt oder in ein ulzeriertes Kondylom kräftig einreibt, so enthält das nach einigen Minuten entnommene Reizserum die Spirochaeta pallida und die Spirochaeta refringens mehr oder weniger intensiv gefärbt. Die Intensität dieser Färbung hängt von der Konzentration der verwendeten Farbstofflösung ab und ist an der Färbung der lipoiden Hülle der roten Blutkörperchen erkennbar.

Im Gegensatz zu der hellvioletten Färbung der Pallida ist die Refringens intensiv blauviolett tingiert. Die gleichen Farbstoffe kann man auch auf dem Objektträger mit dem Reizserum verreiben und erhält alsdann ebenfalls die Spirochaeta pallida und die bei Balanitis und Stomatitis vorkommenden Spirochäten lebend gefärbt.

Zur Darstellung lebender Spirochäten der Mundhöhle erweist sich das Neutralrot in konzentrierten wässerigen Lösungen als zweckmäßig: die Färbung erfolgt nach der Nakanishi-Methode, also in der gleichen Weise, wie sie schon für das Boraxmethylenblau geschildert worden ist.

v. Prowazek und Keysselitz fanden für die Vitalfärbung der Spirochäten besonders das Brillantkresylblau aus der Gruppe der Oxazine geeignet, das zuerst Ehrlich, Levaditi und Ascoli in die mikroskopische Technik eingeführt haben, weil in den Spirochäten vital metachromatisch violettblaue Stellen und Körnelungen im Gegensatz zu den Zellkörpern bemerkbar sind, die einen leichten bläulichen Farbenton annehmen. Nächst diesen Farbstoffen ist nach den Autoren das Methylenblau, das in der letzten Zeit in der Bioskopie mit steigendem Erfolge Anwendung fand, für vitale Färbungen besonders zu empfehlen. Bei meinen Untersuchungen habe ich ebenfalls diese Farbstoffe verwendet und mit folgender alkoholischer Lösung gearbeitet:

Cresylmethylenblau 0,2
Spiritus 70% 20,0

Die Herstellung der Präparate erfolgt nach der Nakanishimethode. Durch weitere Versuche war ich allmählich zu einer Farblösung gekommen, die die Fähigkeit hatte, Spirochäten aus der Kultur und die bei der Balanitis und Stomatitis vorkommenden Spirochäten zu färben und dabei das Leben der Spirochäten nicht zu vernichten. Ich erinnerte mich aus meinen Erfahrungen mit dem Mansonschen Gemisch daran, daß ein Zusatz von Borax die Färbekraft erhöht, und fand rein empirisch, daß Kombinationen von Methylviolettlösungen mit Methylenviolett (Saffraninfarbstoff) eine gewisse Kontrastfärbung zwischen Spirochätenleib und den neben der Spirochäte liegenden Knötchen ermöglichten und zwar in der Weise, daß die Spirochäten einen hellvioletten und die Seitenknötchen einen dunkleren Farbton annahmen. Auf Grund dieser Ermittlung kam ich zu einer hochgesättigten konzentrierten Borax-Methyl-Methylenviolettlösung, von der 1–2 Tropfen genügten, um eine intensive Färbung der Spirochäten zu erzielen. Die von mir seinerzeit in der Münchner med. Wochenschr. 1913, Nr. 34 veröffentlichte Vorschrift ergab eine zu gesättigte Lösung. Weitere Versuche zeigten, daß die optimale Konzentration für den Gehalt an Methylenviolett 20%, für den an Methylviolett 4% beträgt, und daß ein Zusatz von Borax zur Verstärkung der Färbung überflüssig ist. Leider stellte sich ferner heraus, daß es trotz zahlreicher Versuche auf keine Weise möglich war, die Methylviolettlösungen steril zu erhalten. Nach Ablauf der relativ kurzen Zeit von ca. 8 Tagen waren sie durch Mikroorganismen verunreinigt, deren Beseitigung weder durch stundenlanges Kochen, noch durch Filtrieren oder andere Maßnahmen gelang. Deshalb war es notwendig, den Farblösungen $^1/_4$%ige Karbolsäure resp. Resorzin zuzusetzen. Es erhebt sich nun die Frage, ob dadurch eine echte Vitalfärbung unmöglich gemacht wird, da die Beweglichkeit der Spirochäten eine starke Herabsetzung erfährt. Diese

Frage ist nicht leicht zu beantworten. Es ist mir wiederholt, jedoch nicht regelmäßig gelungen, Spirillen der Hühnerspirillose, die mit dem genannten Farbstoff distinkt gefärbt waren, mit Erfolg weiter zu impfen. Ich bin deshalb geneigt anzunehmen, daß eine kurze Einwirkung der Farbe das Leben der Spirochäten nicht vernichtet. Ich weise ferner darauf hin, daß Bewegungslosigkeit der Spirochäten nicht mit dem Verlust ihres Lebens gleichbedeutend ist, wie ich durch den folgenden Versuch feststellen konnte: zur Fortführung meiner Untersuchungen erhielt ich von dem Reichsgesundheitsamt spirillenhaltiges Blut. Im Dunkelfeld erwiesen sich die Spirillen als völlig unbeweglich, und trotzdem ergab die Impfung von Reisvögeln ein positives Resultat.

Die jetzt von Grübler hergestellte Farbe hat folgende Zusammensetzung:

Methylviolett	20,0
Methylenviolett	4,0
NaCl 0,5%	100,0
Acid. carbol.	0,25

Die Herstellung der Präparate erfolgt in der Weise, daß auf einem gut gereinigten und sterilen Objektträger die Untersuchungsflüssigkeit mit einem kleinen Tropfen der Farbflüssigkeit vermischt wird. Die Intensität der Färbung hängt wesentlich von der Größe des Tropfens der Farbe ab. Es ist deshalb ratsam, diese zu variieren, um verschieden abgestufte Färbungen zu erzielen.

Als wesentliche Vereinfachung der Färbung ohne Fixierung erwies sich folgende alkoholische Methylen-Methylviolettlösung:

Methylviolett	0,25
Methylenviolett Grübler .	0,1
Alkohol 90%	20,0

Die Herstellung der Präparate erfolgt in folgender Weise: Auf einem gut gereinigten Objektträger wird nach Pappenheim, Nakanishi, Levaditi u. a. mit Hilfe eines platten Hölzchens der Farbstoff ausgestrichen. Der Alkohol verflüchtet sich sofort, und es bleibt eine dünne Farbschicht auf dem Objektträger liegen. Man beschickt nun ein durch die Flamme gezogenes und wieder abgekühltes Deckglas mit der Untersuchungsflüssigkeit, läßt das Deckglas auf die Farbschicht fallen und umrahmt es mit einer Mischung von Wachs und Kolophonium zu gleichen Teilen. Es ist darauf zu achten, daß der Flüssigkeitstropfen genügend groß ist, da man sonst Präparate erhält, in denen die Spirochäten auf dem Grunde des Objektträgers gefärbt liegen. Auch bei dieser Methode werden die Spirillen nicht abgetötet; denn die Infektion von Reisvögeln mit Spirillen, die auf so vorbereiteten Objektträgern gefärbt waren, ergab ein positives Resultat. Diese einfache Methode ermöglicht es, Spirochäten der Kultur, der Balanitis und der Hühnerspirillose sofort zu färben. Gewebsspirochäten aus luetischen Läsionen färben sich ebenfalls in prägnanter, aber zarter Weise, jedoch ist die Färbung erst nach 1—2 Stunden sichtbar, da jene dem Eindringen des Farbstoffes einen größeren Widerstand entgegensetzen, als die anderen Spirochäten. Die Vitalfärbungen lassen sich in mannigfacher Weise variieren. Man kann allein mit Methylviolett färben, man kann Methylenblau (Zettnow, E. Hoffmann, Mandelbaum), Cresylmethylenblau (v. Prowazek und

Keysselitz), Cresylechtviolett, Krystallviolett, Gentianaviolett und Neutralrot gebrauchen.

Schließlich ist es mir gelungen, Knospungsvorgänge auch in nicht vital gefärbten, sondern fixierten Ausstrichpräparaten durch die Modifikation einer Methode darzustellen, die Weidenreich für Blutpräparate und Hoffmann und Halle für Spirochäten angewendet haben.

Methode für die Ausstrichpräparate:

1. Die gut gereinigten Objektträger werden 1 Minute lang den Dämpfen einer 1%igen Osmiumsäurelösung ausgesetzt.

2. Ein Tropfen der Untersuchungsflüssigkeit wird auf dem so behandelten Objektträger in dünner Schicht ausgestrichen und dieser Ausstrich 30 Sekunden, nicht länger, feucht über 1%igen Osmiumdämpfen fixiert.

3. Alsdann wird das feuchte oder fast trockene Präparat für ca. 20 Stunden in Pappenheims Panchromlösung (Grübler) (1 Tropfen auf 1 ccm Aqua dest.) oder in Giemsalösung gebracht. Darauf spült man das Präparat in Aqua dest. ab, läßt es lufttrocken werden und schließt es in Cedernholzöl ein. Kommt das Präparat noch feucht in die Farbe, so wird zwar ein Teil des Ausstriches fortgeschwemmt; dagegen sind die auf dem Objektträger haftenden Spirochäten bei dieser Methode am schönsten gefärbt, zumal da sie auf einem weißen Grunde liegen, der fast frei von Farbstoffniederschlägen ist. Die Panchromlösung ist für diesen Zweck der Giemsalösung vorzuziehen.

Bei dieser Fixierung gelingt die Darstellung der Knospen und Dolden in einer Weise, die annähernd den Befunden in vitalen Präparaten gleicht. Also beruht ihr Nachweis hauptsächlich auf dem Prinzip, die Fixierung entweder ganz zu unterlassen oder so vorsichtig auszuführen, daß die offenbar leicht vernichtbaren Strukturen nicht der Zerstörung anheimfallen, was regelmäßig der Fall ist, wenn sie lange den Einwirkungen austrocknender oder eiweißfällender Mittel ausgesetzt sind.

Zur Untersuchung wurde verwendet: Kompensationsokular 6 und 12 und die Zeisssche homogene Immersion Apochromat 1,5, Apertur 1,3. Da die Objekte in der Flüssigkeit schwimmen und nicht in einem planen Gesichtsfeld liegen, ist es notwendig, jedes Objekt längere Zeit zu beobachten, um auf diese Weise Klarheit über seine Form zu bekommen. Die zuerst benutzten Lösungen sind nicht ganz frei von Farbstoffniederschlägen gewesen; es war notwendig, stets Kontrollpräparate von der Farbe herzustellen, um die Farbstoffpartikel in ihrer Form und Größe zu erkennen. Schienen solche den Mikroorganismen angelagert, so habe ich häufig mit einem festen Gegenstand auf den Objektträger geklopft und versucht sie dadurch von der Spirochäte zu trennen. Die von Grübler hergestellte Farbe zeigte nahezu gar keine Farbstoffniederschläge. Auf alle Fälle ist es richtig, bei jeder Färbung eine Kontrolluntersuchung mit der Farbe allein herzustellen. Bei der Untersuchung im Dunkelfeld habe ich mich nicht des Paraboloidkondensors, sondern des Cardioidkondensors (Zeiß) bedient; als Lichtquelle gebrauchte ich eine kleine Bogenlampe, als Okular Kompensationsokular 12.

Schließlich haben mich die Herren Dr. Oppenheimer und Dr. Neugebauer-Wien freundlichst darauf aufmerksam gemacht, daß die Nitschesche Collargolmethode mit Erfolg zur Darstellung der Spirochätenknospen herangezogen werden kann. Die Herstellung der Präparate erfolgt auf folgende

Weise: Ein Tropfen der Untersuchungsflüssigkeit wird auf einen entfetteten und gut gereinigten Objektträger gebracht. Alsdann wird ein zweiter Objektträger quer auf den ersten gelegt und wie bei der Herstellung eines Blutpräparates über ihn hinweggezogen, so daß das Material ganz dünn auf dem ersten Objektträger ausgebreitet ist. Nachdem die Flüssigkeit angetrocknet ist, tropft man auf die Ausstrichfläche eine feucht hergestellte 2%ige Collargollösung, so daß der Ausstrich vollständig von der Collargollösung bedeckt ist. Nach 5—10 Minuten langer Einwirkung läßt man das überflüssige Collargol in der Weise abtropfen, daß man den Objektträger schräg aufstellt. Alsdann trocknet man das Präparat, das direkt in Ölimmersion untersucht werden kann.

II. Befunde an Tuberkelbazillen der Reinkultur und des Sputums. [Tafel I und IIa.]

(Gemeinschaftlich mit Herrn Dr. Fuß, Köln-Kalk.)

Obwohl der Erreger der Tuberkulose zu den am meisten studierten Mikroorganismen zählt, ist seine Stellung im System doch noch keineswegs sicher. Von vielen wird er als Spaltpilz betrachtet, der sich durch Sporenbildung und Querteilung vermehrt; andere Forscher sehen in ihm einen Fadenpilz, der in seinen verschiedenen Formen wahrscheinlich einer höheren pleomorphen Pilzgattung angehört (Metschnikoff, Fischel, Coppen-Jones u. a.). Solange wir nicht die Bedingungen genau kennen, unter denen der Tuberkelbazillus bestimmte Wuchsformen annimmt, ist die Entscheidung dieser Frage eine wesentliche Aufgabe der morphologischen Betrachtung. Von diesem Gesichtspunkt aus hat jeder Beitrag, der sich auf eine neue oder verbesserte Methode stützt, seinen Wert; denn es ist zweifellos, daß die gebräuchlichen Fixierungs- und Färbungsverfahren einen erheblichen Eingriff in die Struktur des Tuberkelleibes darstellen, dem sie infolge ihrer eiweißfällenden Eigenschaften ein gutes Teil seiner feinsten Struktur nehmen. Dadurch rufen sie manches Kunstprodukt hervor.

Indem wir von diesem Gesichtspunkte aus unsere Studien begannen, haben wir mit Hilfe der im vorangegangenen Kapitel angegebenen Färbemethoden mit alkoholischer und wässeriger Methylviolettlösung zahlreiche tuberkulöse Sputen und Reinkulturen von Tuberkelbazillen untersucht und gefunden, daß diese Methoden bei richtiger Anwendung erstens eine sehr schöne und distinkte Färbung der Bazillen geben und zweitens, daß sie die zarten Protoplasmagebilde, wie sie so kleine Lebewesen besitzen, sehr wenig oder gar nicht irritieren. Was den ersten Punkt anbelangt, so zeigt diese Methode manches deutlich, was bei anderen sehr unvollkommen oder auch gar nicht zu erkennen ist. Dabei treten gleichzeitig die Chromatinsubstanzen besonders prägnant hervor. Ferner erzeugt sie kaum Kunstprodukte, da sie im wirklichen Sinne eine Vitalfärbung darstellen, was daraus hervorgeht, daß Tuberkelbazillen, die $^1/_4$ Stunde in einer zum Färben geeigneten wässerigen Methylviolettlösung gelegen haben, noch imstande sind, Meerschweinchen bei subkutaner Impfung mit Tuberkulose zu infizieren.

Über die Formen des Tuberkelbazillus lauten die Angaben der Autoren verschieden. Koch und Baumgarten, die im Tuberkuloseerreger im wahren

Sinne des Wortes einen Bazillus sahen, kannten nur die Stäbchenform. In Präparaten aus älteren Kulturen und aus kavernösem Sputum beobachteten Robert Koch, Metschnikoff, Coppen-Jones u. a. häufig in den rot gefärbten Bazillen mehrere, oft bis zu 6 farblose Stellen, so daß der Bazillus perlenschnurähnlich aussah und einer Kokkenkette glich. Die gleiche Beobachtung machten Unna und Lutz an Tuberkel- und Leprabazillen, und diese Autoren wollten deshalb schon im Jahre 1888 die Tuberkel- und Leprabazillen als eigenes Genus Coccothrix von den anderen Bazillen abtrennen. Robert Koch dagegen war anfangs geneigt, in der geschilderten Veränderung den Ausdruck einer Sporenbildung zu sehen; jedoch war man später allgemein der Ansicht, daß es sich um Degenerationserscheinungen und Vakuolenbildung handle. Wesentlich anderer Art sind nach der Darstellung von G. Cornet und A. Meyer die Gebilde, die bei starker Färbung hervortreten und zuerst von Nocard und Roux, Metschnikoff, Klein u. a. beschrieben worden sind. Sie erscheinen als rundliche Körnchen, übertreffen den Durchmesser des Bazillenleibes und färben sich intensiver als dieser. Sie sind vermutlich mit den von Robert Koch im ungefärbten Bazillus beobachteten stark lichtbrechenden Körnchen identisch.

Die ersten, welche die bazillären Formen des Tuberkuloseerregers nur als ein Entwicklungsstadium eines höheren Pilzes betrachteten, waren Metschnikoff, Fischel, Coppen-Jones. Auch andere Autoren haben diese Form beobachtet. So Nocard und Roux, Klein, Maffuci, Hayo Bruns, Marpmann, Dixon u. a. Diese Autoren beschrieben verlängerte und verdickte Formen, Fäden, Seitenzweige mit kleinen Knospen, Verästelungen, brückenförmige Anschwellungen an dem Ende der Bazillen. Ein Teil dieser Forscher sah in ihnen „abnorme Wuchsformen", „Degenerationsformen", „Involutionsformen". Metschnikoff dagegen, der die verschiedenen Formen des Tuberkuloseerregers zusammen betrachtete, hat die Vermutung ausgesprochen, daß der Tuberkelbazillus „nicht ein Endstadium, sondern nur einen Zustand im Entwicklungszyklus einer Fadenbakterie repräsentiert". Ähnlich meint Klein, daß die Tuberkelbazillen „nur eine Phase im Lebenszyklus eines den Mycelpilzen morphologisch verwandten Mikroorganismus darstellen." Fischel bezeichnet ihn als „in seiner saprophytischen Form wahrscheinlich einer höheren pleomorphen Pilzgattung" angehörig. Er vermutet, daß die Seltenheit der Fadenformen usw. von der Rohheit der üblichen Präparierungsmethoden herrührt und führt dafür verschiedene Belege an. Sehr eingehend berichtet über die Morphologie und über die systematische Darstellung des Tuberkelpilzes Coppen-Jones; er kommt zu dem Schlusse, daß der Tuberkulose- und Aktinomykoseerreger systematisch einander nahestehende Fadenpilze sind. Besonders überraschend waren die Befunde von Babes und Levaditi und Friedrich, die durch die Injektion einer feinen Emulsion von Tuberkelbazillen einen völlig aktinomycesähnlichen Wuchs der Tuberkelbazillen im Tierkörper erzielen konnten.

Bevor wir auf diese Anschauungen näher eingehen, wollen wir unsere Befunde an Präparaten schildern, die aus Kulturen und Sputis gewonnen wurden und nach den Seite 3 und 4 angegebenen Methoden gefärbt worden sind. Gelegentlich wurden zur Kontrolle auch andere Färbemethoden verwendet.

Die Kulturen waren teils frisch, teils bis zu 3 Monaten alt; die Sputen wurden vor der Untersuchung mit Antiformin vorbehandelt. Bei unseren Ausführungen beziehen wir uns auf die Taf. Nr. I und IIa, auf denen die Erreger der menschlichen und tierischen Tuberkulose dargestellt sind.

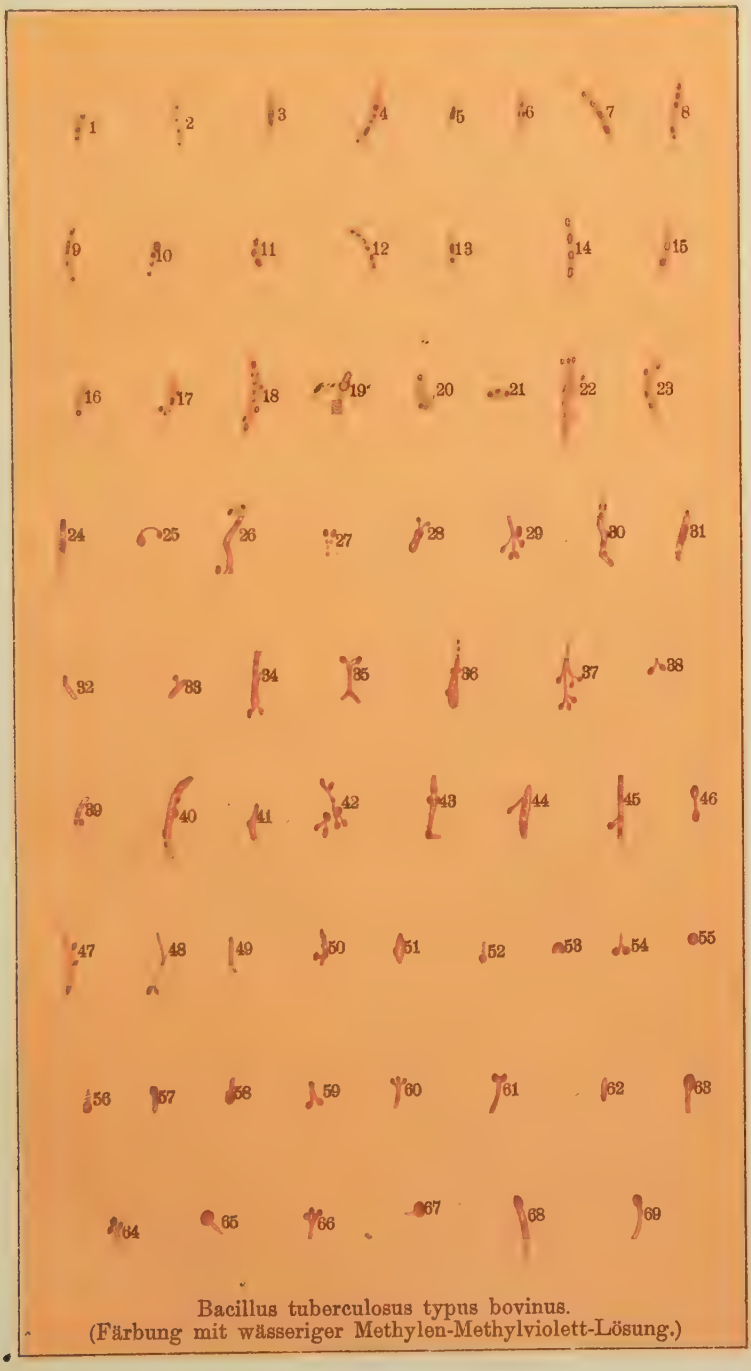
Wir können bei den Tuberkelbazillen folgende vier Formen unterscheiden:

1. Bazillenformen ohne und mit Veränderung der chromatischen Substanz im Innern und mit Seitenknospen.
2. Freie Knospen.
3. Dolden- und Traubenformen.
4. Dendritische und Fadenformen.

Am häufigsten findet sich die Form der zarten homogenen Stäbchen, der klassische Typus der Tuberkelbazillen. An ihnen ist bei der vitalen Färbung auffallend, daß sich in ihrem Innern teils in zarter und mehr diffuser Weise, teils sehr markant — Taf. I, Fig. 1, 4, 5, Taf. IIa, Fig. 5, 7, 9, 11 — eine Substanz färbt, die vermutlich das Chromatin des Bakterienleibes darstellt. An vielen Zellen sammelt sich diese Substanz zu Kugeln an (Taf. I, Fig. 10, 11, 12, 14, 15, 24, 40, Taf. IIa, Fig. 13), die plastisch aus dem Bazillenleib herausspringen und sich bei der Methylen-Methylviolettfärbung dadurch auszeichnen, daß sie sich dunkler färben als die Zelle selbst. Außerdem finden wir eine Reihe von Bakterien, bei denen die gleichen, etwas dunkler tingierten Kugeln, die wir als Tuberkelbazillenknospen bezeichnen wollen, aus dem Bazillenleib herausragen (Taf. I, Fig. 18) und solche, bei denen eine Stielverbindung dieses Köpfchens mit ihm nachweisbar ist (Taf. I, Fig. 28, 29, 33, 37, 44, 45, 47, Taf. IIa, Fig. 16, 17, 18, 20, 22, 23, 24, 27, 34, 35, 36, 43, 46 usw).

Die dritten Formen, die freien Knospen, sind vielleicht mit der Much-schen „Granula" identisch. Die vitale Färbung deckt jedoch ihren Zusammenhang mit den Bazillen auf und beweist, daß sie freigewordene Bazillenknospen darstellen. Die einfachste Form derselben ist ein dunkeltingiertes, im Zentrum etwas heller gefärbtes Körperchen (Taf. I, Fig. 53, 55). Offenbar ist hier die Absprengung aus dem Bazillenleib erfolgt, bevor noch die Bildung eines Stiels zustande gekommen war. Am häufigsten jedoch erscheint als freie Knospe ein Gebilde, das aus einem dunklen Köpfchen und einem etwas heller gefärbten, kürzeren oder längeren Stiel besteht (Taf. I, Fig. 52, 56, 58, 62, 63, 65, 67, Taf. IIa, Fig. 50, 52, 53, 54, 55, 58, 60, 61, 63). Aus dem Umstande, daß wir gar nicht selten an Stelle eines dunkel tingierten Köpfchens deren 2 oder 4 fanden (Taf. I, Fig. 54, 59, 60, 61, 64, 66, Taf. IIa, Fig. 49, 56, 59, 62), haben wir geschlossen, daß diesen freien Knospen die Fähigkeit zur Vermehrung innewohnt, die auch dadurch zum Ausdruck kommt, daß der den Köpfen anhängende Stiel eine Längsspaltung erfährt (Taf. I, Fig. 54, Taf. II, Fig. 59).

Es ist in der Literatur hinlänglich bekannt, daß der Tuberkelbazillus, wie auch andere Bazillen, echte Verzweigungen bildet. So zeichnete Hayo Bruns aus einer Tuberkelbazillenkultur neben Fadenformen ein außerordentlich verzweigtes Gebilde ab. Die Echtheit dieser Verzweigungen wird heute von den meisten Forschern nicht mehr in Abrede gestellt, nur ihre Bedeutung ist noch strittig. Auf der Taf. I stellen Fig. 22, 26, 37 solche Zweigformen



Bacillus tuberculosus typus bovinus.
(Färbung mit wässeriger Methylen-Methylviolett-Lösung.)

Königl. Univ.-Druck. H. Stürtz A. G., Würzburg. Verlag von Julius Springer in Berlin.

dar. Bei der von uns angewandten Methode läßt sich die Zweigbildung außerordentlich gut studieren, da der gefärbte Bazillus sich in seinem flüssigen Medium in ständiger Bewegung befindet. Dabei läßt sich feststellen, daß der Zweig per continuitatem mit seinem Stamm verbunden ist.

Wir wenden uns nun zur Besprechung der Doldenformen, die unseres Wissens bisher unbekannt sind. Sie sind sehr selten und nur bei aufmerksamer Durcharbeitung des Präparates zu finden. Die Dolden sitzen stets am Ende des Bazillus und stellen eine feine wolkige Masse dar, die aus zahlreichen, sehr kleinen, stark lichtbrechenden Körperchen besteht. Sie sind etwas dunkler gefärbt als der Bazillenkörper selbst.

Schließlich haben wir noch der langen Fadenformen zu gedenken, die von zahlreichen Autoren beschrieben worden sind. Unbekannt ist jedoch bisher gewesen, daß auch diese Fäden end- oder seitenständige Knospen besitzen (Taf. II a, Fig. 28, 36), die in ihrem Verhalten bei der Färbung genau den vorher geschilderten Bazillenknospen gleichen. Sie erinnern an die Gebilde, die Lachner-Sandoval bei Aktinomykose beobachtet hat: „Bei ganz jungen Individuen sieht man vielfach neben einem Faden oder auf dem Ende eines solchen, als wie aus ihm heraustretend, eine wolkenförmige Masse, die aus winzig kleinen, lichtbrechenden Körnchen besteht. Bei Grünfärbungen sieht man die meisten jungen Fäden in der ganzen Länge mit außerordentlich kleinen intensiv gefärbten, gleich großen chromatinähnlichen Körnchen wie bestäubt. Diese Körnchen sitzen auf der Membran, so daß die seitlichen Umrisse des Fadens rauh werden, auch bemerkt man sie frei herumschwimmen."

Fassen wir die geschilderten Befunde nochmals zusammen, so ergibt sich, daß bei der vitalen Färbung des Tuberkelbazillus im Innern desselben stark färbbare Substanzen auftreten, daß die nämlichen Gebilde aus den Bazillenleibern herausragen, neben ihnen gefunden werden, und daß schließlich lange Bazillen vorhanden sind, die an ihrem Ende ein dunkler tingiertes Köpfchen tragen.

Koch, welcher der Meinung war, daß der Tuberkelbazillus Sporen bilde, glaubte, daß die Septierung durch die Endosporen des Bazillus hervorgebracht wird. Diese Anschauung, die nach Analogie mit der Sporenbildung beim Milzbrand gebildet war und längere Zeit ganz zurückgetreten ist, hat in neuerer Zeit wieder sehr an Bedeutung gewonnen. Eine Reihe klinischer und experimenteller Erfahrungen weist nämlich darauf hin, daß bei der Tuberkulose ebenso wie bei der Syphilis Dauerformen vorkommen. Ich zitiere hier die Erfahrung Muchs aus seinem Vortrage über Immunität und Immunitätsreaktionen:

„Wenn man aber nun Gelegenheit hat, viele Sektionen perlsüchtiger Rinder, die mit bekannten, wohl charakterisierten Tuberkelbazillenstämmen infiziert waren, zu machen, so stößt man auf eine Tatsache, die bisher wenig gewürdigt ist. Nämlich die Lungen sind von Perlknoten besät und durchsetzt, aber auch bei der allersorgfältigsten Untersuchung läßt sich kein einziger säurefester Bazillus nachweisen. Wenn man dagegen kleinste Mengen dieses perlsüchtigen Materials auf Tiere verimpft, so gehen diese schnell an Tuberkulose zugrunde. Ebenfalls ist es nicht allzuschwer, Reinkulturen von Tuberkelbazillen aus diesen Perlknoten zu züchten.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den tuberkulösen, sog. kalten Abszessen

des Menschen. Auch hier findet man keine säurefesten Tuberkelbazillen, während Virulenzprüfung und Kulturversuche stets ein positives Resultat ergeben in dem Sinne, daß Tuberkulose erzeugt wird und Tuberkelbazillen gezüchtet werden können.

Auffallend ist ferner die Erfahrung, die man beim Ansetzen größerer Tierserieninfektionen macht. Tötet man nach gleicher Zeit ganz gleich infizierte Tiere, so ist man oft erstaunt, in den Organen des einen Tieres massenhaft nach Ziehl färbbare Tuberkelbazillen zu finden, dagegen bei dem anderen Tiere, das dieselben tuberkulösen Veränderungen aufweist, nur außerordentlich wenige oder überhaupt keine säurefesten Tuberkelbazillen färberisch nachweisen zu können.

Hierher gehört auch wohl die Beobachtung, daß bei Lungenschwindsüchtigen die Tuberkelbazillen plötzlich aus dem Sputum verschwinden, nachdem sie vorher massenhaft darin vorhanden waren. Nach der Zeit, wo keine säurefesten Bazillen in ihm nachweisbar waren, wird das Sputum dann allmählich oder plötzlich wieder tuberkelbazillenhaltig. Und doch fallen Infektionsversuche mit dem Sputum auch aus der bazillenfreien Zeit positiv aus.

Derartige Erscheinungen gibt es noch mancherlei. Es ist deshalb verwunderlich, daß bisher diese Tatsache in Deutschland so wenig gewürdigt wurde. In anderen Ländern ist man schon seit Jahren diesem Phänomen näher getreten. Man hat auch eine Erklärung dafür gefunden. Man hält dort von vielen Seiten die Behauptung aufrecht, die Tuberkulose würde überhaupt gar nicht durch den Kochschen Tuberkelbazillus, sondern durch einen ganz anderen Erreger hervorgerufen. Der Kochsche Bazillus sei nur ein harmloser Saprophyt, der in dem einen Falle vorkomme, in dem anderen fehle."

Ferner hat Marpmann beobachtet, daß Tuberkelbazillen im Straßenstaub mit Ausnahme gewisser kleiner Körnchen zugrundegehen. Trotzdem konnte er aus diesem tuberkelbazillenfreien Staube wieder neue Bazillen züchten. Bekanntlich hat Much zwei Formen des Tuberkulosevirus, die sich nicht nach Ziehl färben lassen, gefunden: 1. eine Stäbchenform, die teilweise granuliert ist, und 2. eine Körnchenform, bei der die Körnchen unregelmäßig in Haufen oder einzeln liegen. Diese Form nannte Much die granuläre Form des Tuberkelbazillus, die vermutlich mit den Spenglerschen „Splittern" identisch ist.

In diesem Zusammenhange gewinnen die freien Tuberkelbazillenknospen ihre spezielle Bedeutung. Aus ihnen entwickeln sich offenbar die Gebilde, die aus einem stark dunkel gefärbten Köpfchen und einem langen Endfaden bestehen (Taf. I, Fig. 68, 69). Danach hätten die als Tuberkelbazillenknospen charakterisierten Gebilde dieselbe Aufgabe zu erfüllen, wie die echten Sporen der Bazillen, und es erhebt sich nun die Frage, ob wir berechtigt sind, ihnen diese Bezeichnung zuzuerkennen, da die Sporen durch Hitze- und Säurebeständigkeit charakterisiert sind. Die erstere besitzen die Tuberkelbazillen nicht, die zweite vielleicht. Bruns hat nämlich am Ende des Bazillus sitzende Protoplasmamassen beschrieben, die die Neissersche Sporenreaktion geben und vermutlich mit unseren Befunden identisch sind. Wenn also auch nicht beide an die Bezeichnung „Spore" gestellten Postulate erfüllt sind, so werden wir die betreffenden Gebilde als „Knospen" oder „Sporen" bezeichnen und wollen damit ausdrücken, daß sie der Fortpflanzung dienende Organe darstellen.

Die morphologische Betrachtung der Tuberkelbazillen bei der Untersuchung von Reinkulturen und von Sputis mit vitalen Methoden ergibt folgendes:

Die chromatische Substanz des Tuberkelbazillus verdichtet sich an einzelnen Stellen zu kugelförmigen Körpern. Diese Gebilde können eine Zeitlang mit dem Bazillus durch einen soliden Stiel verbunden sein; sie werden auch außerhalb des Bazillus frei gefunden und wachsen vermutlich zu neuen Bazillen und zu den fadenförmigen Gebilden aus, die auf der Tafel I, Fig. 68 dargestellt sind. Das Auftreten von Seitenknospen, Dolden und Seitenzweigen stellt die Tuberkelbazillen außerhalb der Reihe der Bakterien und läßt sie zu höheren Pilzformen in Beziehung treten, in deren Entwicklungskreis sie vermutlich gehören. Unsere Untersuchungen liefern demnach eine Bestätigung der Ansichten von Metschnikoff, Fischel, Hayo Bruns, A. Cornet und Meyer und anderen Forschern.

III. Befunde bei Leprabazillen. [Tafel IIb und IIc.]

Seit der Entdeckung des Leprabazillus im Jahre 1872 durch Hansen haben sich die Forscher unausgesetzt mit seiner Morphologie und Biologie beschäftigt. Alle Versuche, diesen Erreger zu züchten, hatten zu Resultaten geführt, die auf eine gewisse Pleomorphie der Leprabazillen hinwiesen. Bei diesen Züchtungsversuchen stellte sich nämlich heraus, daß die säurefesten Leprabazillen den Charakter ihrer Säurefestigkeit zum Teil einbüßten. Da sie nun nicht mehr die klassische Eigenschaft des Hansenschen Bazillus besaßen, wurden sie auch nicht mehr als Leprabazillen anerkannt, sondern als Assoziationsbakterien und zufällige Verunreinigungen bezeichnet, bis schließlich unter den Lepraforschern eine neue Anschauung entstand, die dem Leprabazillus auch eine nicht säurefeste Form zuerkennen wollte. Schon Hansen war es bei seinen Züchtungsversuchen in der feuchten Kammer im Jahre 1873 aufgefallen, daß ab und zu gegliederte Fäden, eine Leptothrix, ein Penizillium und Konvolute von Monasketten entstanden. Auch Neisser, der im Jahre 1879 den Hansenschen Bazillus färbte und näher beschrieb, legte 1881 und 1886 Kulturen in hohlgeschliffenen Objektträgern mit Blutserum auf gelatiniertem Blutserum und gekochten Hühner- und Enteneiern an. Er fand außer den glatten Bazillen zwei Formen: Stäbchen mit kugeliger Anschwellung an einem der beiden Enden oder an der Seite. Dabei ist die Länge dieser oft mit mehreren Kugeln versehenen Gebilde sehr variabel. Es treten auch viele kugelige Fäden aus, die selten geradlinig und meist an der Stelle der Kugel im stumpfen Winkel geknickt sind. Diese mit kugeligen Anschwellungen versehenen Bazillen sind nach Neisser beweglich. Ferner konstatiert er im Verlauf des Fädchens helle ungefärbte Lücken. Babes züchtete aus Knötchen von Lepra tuberosa nicht säurefeste Stäbchen von Diphtherideentypus und beobachtete häufig Verästelung. Sehr wichtig sind die Untersuchungen von Barannikow. Er erhielt von einem Leprafall die Kultur eines Stäbchens, das in einigen Stadien Säurefestigkeit zeigte und teils dem Tuberkelbazillus, teils dem Diphtheriebazillus ähnlich war. Durch seine Studien ist er zu der Überzeugung gekommen, daß der Lepraerreger einen

sehr komplizierten Entwicklungszyklus aufweist. In einem seiner Entwicklungsstadien verliert der Mikroorganismus vollständig die Säurefestigkeit, während er in den letzten Stadien seiner Entwicklung Cladothrixformen annimmt. Zu ähnlichen Resultaten gelangte Kedrowski, der die Überzeugung ausspricht, daß der Lepramikroorganismus aller Wahrscheinlichkeit nach zu der Streptothrix- oder Aktinomyzesgruppe zu rechnen ist, und daß er sowohl säurefeste, als nicht säurefeste Lebensformen aufweist. Die gleiche Anschauung vertraten auch Deycke-Pascha und Reschad-Bei, da sie aus drei Lepromen eines Patienten mit schwerer Lepra tuberosa eine Reinkultur von derselben Streptothrixart erhielten. Betreffs der rein gezüchteten Streptothrixart bemerkten die Verfasser (zit. nach Reenstierna) „es lag uns nahe, anzunehmen, daß die von uns isolierte Streptothrixart insofern mit den eigentlichen Leprabazillen in genetischem Zusammenhang stand, als sie einen atavistischen Rückschlag auf eine ehemalige, vielleicht saprophytische, einer höher organisierten Pilzform angehörige, entwicklungsgeschichtliche Vorstufe bedeute, welche durch parasitäre Anpassung an den menschlichen Körper den bazillären Charakter des Lepraerregers angenommen hat.“ Auch Beauchamp Williams und Bayon erzielten ähnliche Resultate. Bayon gelang es, aus zwei Proben eine Diphtheridee und ein säurefestes Stäbchen, das mit dem Leprabazillus identisch war, zu züchten, außerdem kultivierte er eine überhaupt nicht säurefeste Streptothrixart. Sowohl die Diphtheridee als die Streptothrix verursachten leproseVeränderungen. Beauchamp Williams zieht aus seinen Versuchen folgende Schlüsse: Der Lepramikroorganismus, „the Streptothrix leproides“, ist extrem pleomorph; er tritt auf: 1. als eine nicht säurefeste Streptothrix, 2. als ein nicht säurefester diphtheroider Bazillus, der in Wirklichkeit eine Streptothrixart und imstande ist, unter gewissen Bedingungen säurefest zu werden; 3. als eine säurefeste Streptothrix: 4. als ein säurefester Bazillus, der das Bruchstück einer gramfesten Streptothrix ist. Aus diesen bisherigen Angaben geht bereits hervor, daß bei den Lepraforschern unter der Führung von Baranikow und Kedrowski, Reschad-Bei und Beauchamp Williams eine neue Richtung durchzudringen beginnt, die dem Leprabazillus eine Pleomorphie zuerkennt und ihn ebenso wie den Tuberkelbazillus als das Bruchstück eines höher stehenden Fadenpilzes betrachten will. Diesen Forschern hat sich in jüngerer Zeit, auf Grund eingehender Untersuchungen, Reenstierna angeschlossen.

Bei seinen Tierübertragungsversuchen beobachtete dieser bei einem Macacus rhesus, der mit einer Emulsion eines bazillenreichen Leproms in der Nase geimpft war, daß die nekrotischen Gewebspartien von einem gram-, nicht aber säurefesten Pilz durchsetzt waren, der alle Übergänge von kurzen, dem Lepraerreger morphologisch völlig ähnlichen Stäbchen bis zu langen, groben Fäden aufwies. In der großen Krypte der einen Tonsille lagen die Pilzfäden radiär angeordnet in aktinomyzesähnlichen Gruppen. Bei einem anderen Macacus und bei Meerschweinchen wurden in den meisten Fällen kolossale Massen säurefester Bakterien gefunden. Ein Macacus, der mit sicherer Reinkultur des aus dem leprösen Blut gezüchteten, in streptokokkenähnlichen Verbänden wachsenden, nicht säurefesten Mikroorganismus geimpft worden war, wies in seiner spontanen Blase sowohl säurefeste, als nicht säure-

feste Bakterien auf; ein mit einer Einbakterienkultur desselben nicht säurefesten, streptokokkenähnlichen Mikroorganismus geimpfter Macacus rhesus zeigte im Gewebssaft eine Roseola, keine säurefesten Bazillen, dagegen einen kleinen Haufen nicht säurefester, diphtherideeähnlicher Mikroorganismen.

Die Züchtungsversuche Reenstiernas hatten folgendes Resultat: Es gelang ihm, aus dem Blut und aus einem unerhört bazillenreichen Leprom einer an florierender Lepra tuberosa leidenden Patientin, in einem von ihm zusammengesetzten flüssigen Nährboden Wachstum teils nicht säurefester, teils säurefester Mikroorganismen zu erhalten. Erstere traten unter verschiedenen Formen auf: die aus dem Blut gezüchteten in streptokokkenähnlichen, größeren und kleineren Verbänden; die vom Leprom herstammenden als verschieden große Stäbchen, meistens von diphtheroidem Typus. Die säurefesten Bakterien hatten im großen und ganzen das morphologische Aussehen des Leprabazillus; sämtliche Formen waren gramfest.

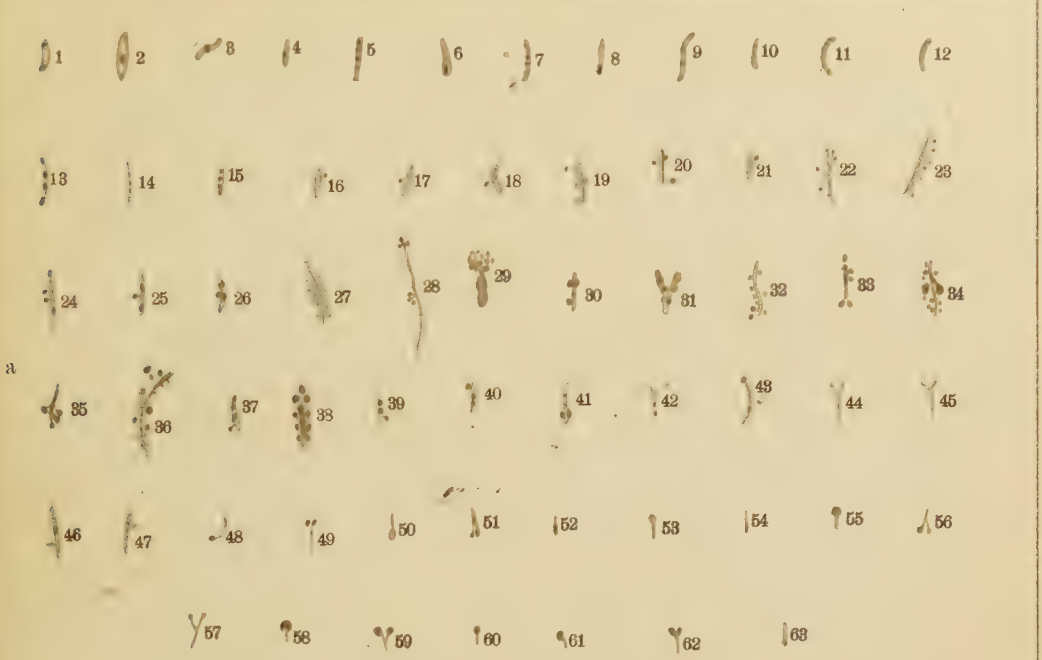
Durch Behandlung der Mischkulturen mit 10%igem Antiformin gelang es Reenstierna, die säurefesten Bazillen in Reinkulturen zu erhalten. Die aus dem Blute erlebten ihre 4. Generation (etwa 7 Wochen), die ganze Zeit über in säurefestem Zustande; die vom Leprom herrührenden nur ihre 2. Generation. Als sie sich in dieser Generation befanden, begannen nämlich nach einiger Zeit auch nicht säurefeste Mikroorganismen zu erscheinen, die in Gruppen gleich den säurefesten lagen und teils dieselben morphologischen Charaktere wie diese, teils mehr kokkenartigen Typus zeigten. Diese nicht säurefesten Elemente zeigten sich bei Aussaat in Aszitesagar völlig lebensfähig. Die Reinkultur (Ausgangsmaterial eine kleine Kolonie auf Agarplatte) des aus dem Blute gewonnenen nicht säurefesten, streptokokkenähnlichen Mikroorganismus zeigte andererseits mehrmals das Auftreten völlig säurefester Mikroorganismen, teils von kurzem Streptokokkentyp, teils als körnige Stäbchen. In einer alten, nicht mit Antiformin behandelten, vom Leprom herstammenden Kultur wurde eine schleimartige Masse angetroffen, die mikroskopisch ein Maschenwerk von dicken, gram-, nicht aber säurefesten, myzelfädenähnlichen Verzweigungen, sowie hier und da zwischen dem Maschenwerk völlig säurefeste, feinere, im allgemeinen kurze Fäden teilweise in einer solchen Lage zeigte, daß starker Verdacht eines Zusammenhanges mit den nicht säurefesten Elementen bestand.

Kulturstudien und Tierversuche führten Reenstierna zu der Überzeugung, daß dem Lepramikroorganismus ein großer Polymorphismus eigen ist. Er kann als nicht säurefeste, streptokokken- und diplokokkenähnliche Bildung, als Stäbchen von wechselndem, u. a. diphtheroidem Typus usw. auftreten. Diese verschiedenen Formen sind zweifellos nur von einer höher stehenden, möglicherweise zur Klasse der Myzelpilze gehörigen Pflanze herstammende Bruchstücke, die die Fähigkeit zu selbständiger Entwicklung besitzen. Unter gewissen Bedingungen können derartige Elemente eine Art Kleid anlegen, das ihnen Alkoholsäureresistenz verleiht, wobei sie dann u. a. das Bild des klassischen Hansenschen Typus darbieten.

Ich komme nun zu der Beschreibung der mit der vitalen Methode erzielten Resultate. Die Präparate wurden in folgender Weise hergestellt: das von einem

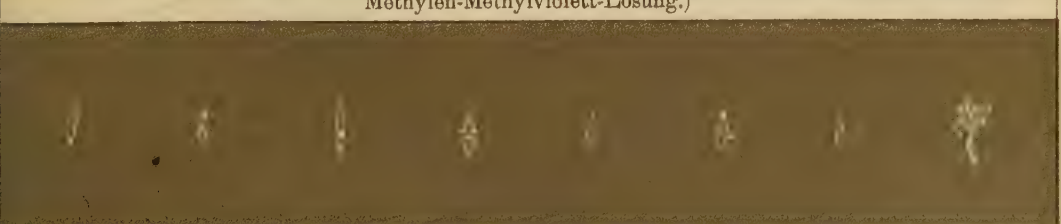
Fall von Lepra tuberosa stammende Lepromstückchen wurde im sterilen Mörser fein verrieben und ein Tropfen des mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Leprombreies mit einem Tropfen der Methylen-Methylviolettfarbe vermischt. Ein anderes Lepromstückchen wurde fein zerhackt, in 10%igem Antiformin aufgelöst, dann wurde das Sediment auszentrifugiert und wiederum ein Tropfen der aufgelösten Flüssigkeit mit einem Tropfen der Farbe vermischt. Außerdem wurden auch Präparate nach der Nakanishischen Methode mit der alkoholischen Methylenviolettfarbe hergestellt, ferner wurden ungefärbte Präparate mit der Dunkelfeldmethode untersucht und schließlich stand mir durch die Liebenswürdigkeit von Herrn Dr. Reenstierna seine nach Burris Tuscheverfahren hergestellte Einbakterienkultur zur Untersuchung nach meiner Methode zur Verfügung. Ich konnte folgende Befunde erheben:

1. Das vitale Präparat. In dem vital gefärbten Präparate erscheint der Leprabazillus als äußerst schmales, anscheinend bewegliches Stäbchen, sein Protoplasma ist entweder vollständig homogen (Fig. 5) oder viel häufiger an einzelnen Partien stärker tingiert. Diese „chromophilen" Substanzen befinden sich teils in der Mitte, teils im unteren Drittel, teils im oberen Drittel (Fig. 1, 2, 4, 6). Häufig trägt das Stäbchen eine dichtere Ansammlung färbbarer Substanz an seinen Enden (Fig. 6). Als weiterer auffälliger Befund war es anzusehen, daß diese Substanz bei einer ganzen Reihe von Bazillen kugelig anschwillt und plastisch aus dem Innern des Bazillus heraustritt (Fig. 7, 16, 17). In einem solchen Falle liegen diese Körperchen z. T. noch im Bazillus, z. T. aber sieht man bereits, daß sie mit ihrer Oberfläche aus jenem Niveau herausspringen (Fig. 11, 12). An anderen Exemplaren waren sie mit den Bazillen durch einen feinen Stiel verbunden (Fig. 9, 15, 20, 32, 37). In diesen Fällen beobachtet man alsdann bei der Untersuchung, daß das Köpfchen und der Stiel bei Drehung in der Flüssigkeit bald auf der rechten, bald auf der linken Seite, bald oben auf dem Bazillus und bald unter ihm liegen. Häufig findet man einzelne Seitensprossen (Fig. 26, 32, 34). Viele Bazillen sind dagegen von einer ganzen Reihe solcher Seitensprossen besetzt (Fig. 20, 30, 36). Mitunter scheint die Aussprossung des Bazillus am Ende stattzufinden, (Fig. 35, 38) und dabei kommt es zur Bildung von doldenartigen Formen (Fig. 39, 41, 42). Sie bestehen aus einer großen Zahl sehr feiner, deutlich gefärbter dunkler Punkte, die miteinander durch eine zarte, anscheinend zooglöaähnliche Masse verbunden sind. Solche Bazillen mit Dolden tragen außer diesen auch noch Seitensprossungen (Fig. 39), die dem Bazillus angelagert sind und mit ihm durch einen feinen Stiel verbunden sein können. Schließlich finden sich in einer erheblichen Anzahl von Exemplaren Formen, die den frei gewordenen Knospen der Tuberkelbazillen gleichen (Fig. 43, 44, 45). Wenn auch eine Loslösung unter dem Mikroskop nicht beobachtet worden ist, so kann es bei der Gleichartigkeit der Formen doch keinem Zweifel unterliegen, daß es sich um dieselben Gebilde handelt, die aus dem Bazillenleib hervorragen und mit ihm durch einen feinen Stiel verbunden sind. Schließlich fand ich einen Bazillus, dem eine solche freie Knospe offenbar angelagert war (Fig. 18). Diese Beobachtung führte mich zu der Überzeugung, daß diese Knospen sich von der Leprazelle loslösen können, und daß sie alsdann zu den Gebilden auswachsen, die auch Neisser bereits beschrieben hat, nämlich zu den Bazillen, die an ihrem Ende eine große kugelige Anschwellung tragen (Fig. 43, 45).



a. Tuberculosus typus humanus. (Färbung mit wässeriger Methylen-Methylviolett-Lösung.)

b. Leprabazillen aus einem mit Antiformin behandelten Leprom. (Färbung mit wässeriger Methylen-Methylviolett-Lösung.)



c. Leprabazillen aus einem mit Antiformin behandelten Leprom. (Dunkelfeldbeleuchtung.)

Königl. Univ.-Druck. H. Stürtz A. G., Würzburg. Verlag von Julius Springer in Berlin.

2. Die Beobachtung im Dunkelfeld. Bei der Untersuchung im Dunkelfeld mit Hilfe eines Kardioidkondensors sieht man die Bazillen deutlich als solide längliche Stäbchen. In ihrem Inneren liegen stark lichtbrechende, milchweiß glänzende Körperchen, teils einzeln, teils zu mehreren, aber auch, wie im gefärbten Präparat, mitunter am Rande der Leprazelle und mitunter außerhalb derselben. Außerdem finden sich wiederum genau die gleichen doldenartigen Bildungen wie im gefärbten Präparat. Im Dunkelfeld kann man besonders schön beobachten, wie die lichtweißen, stärker lichtbrechenden Körperchen der Dolde mit einem feinen Schleier hauchartig umgeben sind.

Zusammenfassend läßt sich folgendes sagen: bei der vitalen Färbung wurde im Leprabazillus eine mehr oder weniger große Zahl kugelförmiger Anschwellungen gefunden, die teils im Bazillus, teils außerhalb desselben lagen und mit ihm durch einen feinen Stiel verbunden waren. Diese „gestielten Knospen" fanden sich auch frei ohne einen Zusammenhang mit der Leprazelle. Die Knospung des Leprabazillus kann einen so hohen Grad erreichen, daß es zur Bildung von großen „Dolden" kommt, die aus stark lichtbrechenden Körperchen und einer zooglöaähnlichen Grundsubstanz bestehen. Betrachtet man also den Leprabazillus vom rein morphologischen Standpunkt, so ergibt sich, daß er nicht zu den Bakterien gerechnet werden kann, da bei diesen die Vermehrung nur auf dem Wege der Querteilung und Sporenbildung stattfindet. Sprossungserscheinungen, Doldenbildungen, Auswachsen zu langen Fäden (Hansen, Neisser), die Kulturversuche von Barannikow, Deycke Pascha, Kedrowski, Reenstierna und vielen anderen Forschern weisen vielmehr darauf hin, daß der Hansen-Neissersche Bazillus vermutlich in irgend einer Beziehung zu einem höheren Fadenpilz steht.

IV. Untersuchungen an Reinkulturen des Paratyphus B-Bacillus und des Bacillus enteritidis Gaertner.

[Tafel III und IV.]

(Gemeinschaftlich mit Dr. Tiede, Leiter der bakteriologischen Abteilung am Städtischen Schlachthof in Köln a. Rh.)

1. Befunde bei Paratyphus B (Tafel III). Dieser Bazillus bildet nach der Darstellung Kutschers im Handbuch für pathogene Mikroorganismen ein lebhaft bewegliches Kurzstäbchen mit abgerundeten Ecken. Er zeigt nach Schottmüller, Kutscher und Meinicke Fadenbildung. Die Untersuchung der uns zur Verfügung stehenden ca. 8 Tage alten Agarkultur ergab folgende Befunde: Bazillen mit normalen Formen (Fig. 1—7). Weitere Bilder zeigen, daß sie sich vergrößern und zu langen fädigen und gegliederten Gebilden auswachsen können (Fig. 13—18, 26, 28, 29). Im Innern dieser Mikroorganismen ist in einzelnen Fällen eine stärker färbbare Substanz (Fig. 7, 8, 20) nachweisbar. Auch hier zeigt sich wieder, daß ein kugeliges Gebilde außerhalb des Bazillenleibes liegen und mit ihm durch einen feinen Stiel verbunden sein kann. Es finden sich ferner Bilder, die, wie aus Fig. 12, 14, 16, 17, 18 ersichtlich ist, aus einzelnen, regelmäßig gegliederten Bruchstücken bestehen und in großer Menge Elemente, die an die Teile eines Fadenpilzes erinnern. Schließlich sind teils gegliederte, teils ungegliederte Fäden vorhanden, die an ihren Enden eine „Dolde" tragen

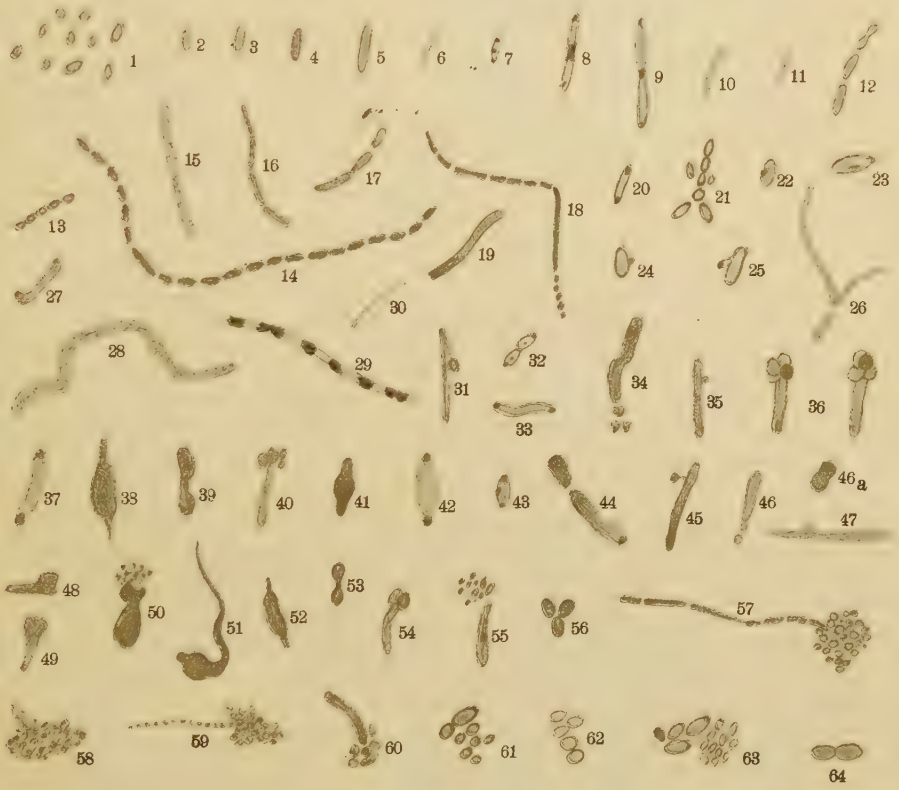
(Fig. 57, 58, 59, 60). Diese ist aus runden und länglichen Körperchen zusammengesetzt. Die Dolden werden auch ohne einen Zusammenhang mit langen Fäden gefunden, und ihre Elemente weisen alle Übergänge zu den in Fig. 1 dargestellten Bakterien auf (Fig. 61, 62, 63).

Fassen wir alle Befunde zusammen, so ergibt sich, daß der Paratyphus B-Bazillus eine große Polymorphie zeigt. Es fanden sich normale Formen, lange, zum Teil gegliederte Fäden, Fäden mit Dolden und schließlich freie „Dolden", deren einzelne Elemente alle Übergänge zur klassischen Form des Bazillus aufwiesen.

2. Bacillus enteritidis Gaertner (Tafel IV). Die Herstellung der Präparate erfolgte in der üblichen Weise, teils mit wässerigen Lösungen, teils in alkoholischen Ausstrichpräparaten nach Nakanishi. Es war auffallend, wie leicht sich dieser Bazillus mit Farbstoff imbibierte, der besonders dünn zur Anwendung gebracht werden muß, um jede Überfärbung zu vermeiden. Die Untersuchung der Tiedeschen Reinkultur ergab eine außerordentlich mannigfaltige Variation und Pleomorphie des Bazillus. Wie die Fig. 1—11 zeigen, ist der Gärtnersche Enteritisbazillus ein mehr oder minder schlankes Stäbchen, das in seinem Inneren entweder keine Chromatinstruktur oder eine etwas dichtere Ansammlung von stärker färbbaren Substanzen an den beiden Polen und im Zentrum aufweist. Wie beim Tuberkelbazillus, wurde auch hier festgestellt (Fig. 12, 13, 15, 20, 27, 45 usw.), daß der Bazillus in die Länge auswächst. Neben ihm lag häufig ein kugeliges oder auch mehr längliches Gebilde, das in zahlreichen Fällen mit ihm durch einen Stiel (Fig. 15, 20, 27, 34, 58) verbunden war. Daraus, daß die gleichen kugeligen Körperchen teils ungestielt (Fig. 24), teils deutlich gestielt (Fig. 21, 22, 25, 26), auch losgelöst von den Bazillen gefunden wurden, habe ich geschlossen, daß sie sich vom Bazillus trennen und zu einem selbständigen Organismus entwickeln können. Die weiteren Bilder zeigen nun, daß diese freien Knospen in einer außerordentlich mannigfaltigen Weise zu langen, teils ungegliederten, teils gegliederten Fäden auswachsen können. (Fig. 32, 41, 83, 95). Diese Gebilde weisen häufig in ihrem Inneren (Fig. 60) eine deutliche Verteilung färbbarer Substanzen, kugelige Auftreibung, Seitenknötchen und vor allem Seitensprossen und Verzweigungen auf (Fig. 49, 60, 75, 82, 85, 87, 88, 91, 92, 97). Selten fanden sich gegliederte Fäden, die seitlich vollständig mit kleinen, runden, mitunter auch mehr länglichen Kügelchen besetzt waren (Fig. 55, 93, 94, 96). Diese Knospungen bildeten manchmal am Ende des Bazillus große doldige Gewächse (Fig. 50, 52, 56, 71, 86), die aus stärker färbbaren, runden Körperchen bestanden.

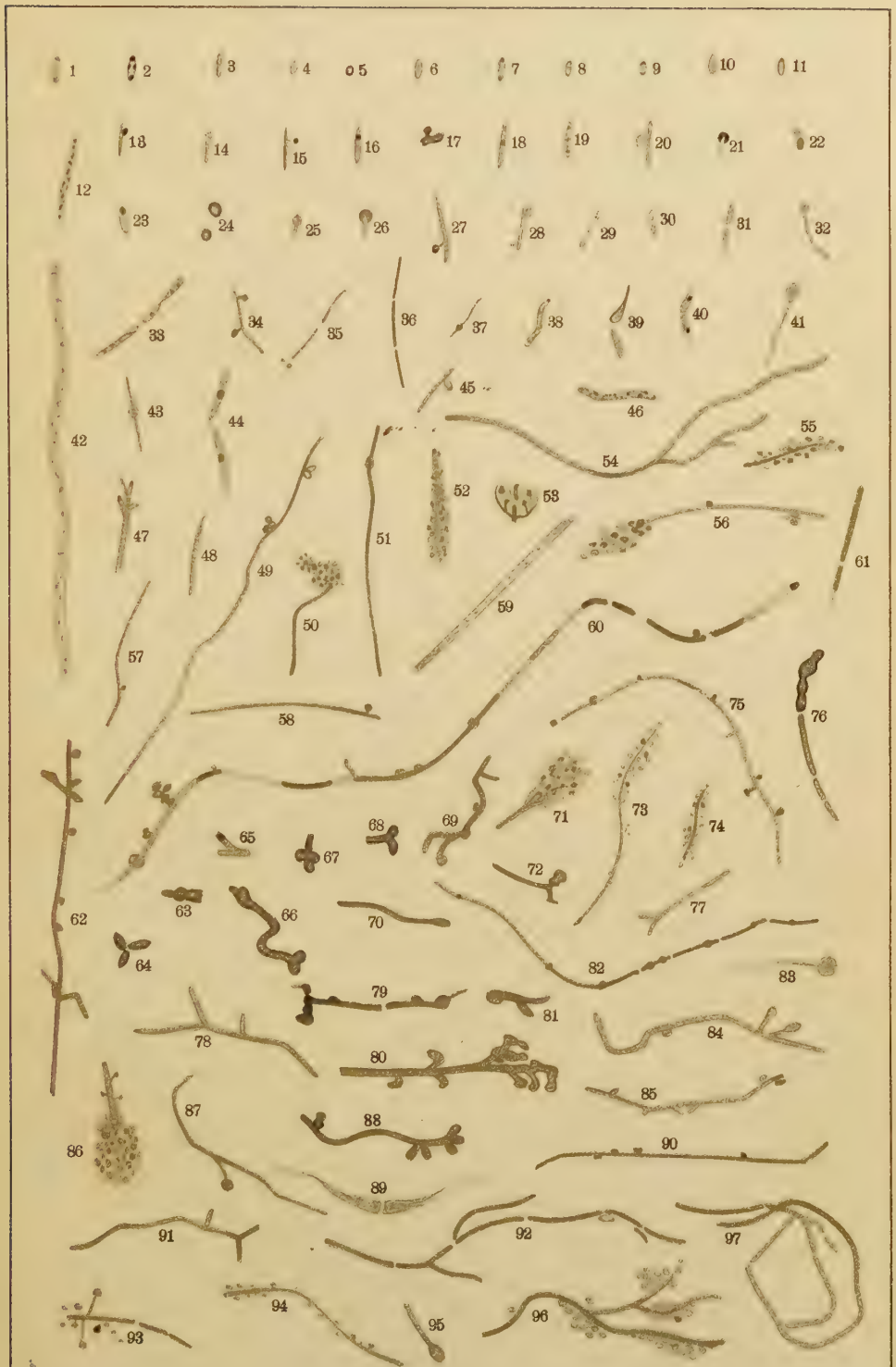
Die Untersuchung unserer Reinkultur ergab also nicht nur das Vorhandensein von klassischen Bazillen, sondern auch von Gebilden, die eine Ähnlichkeit mit Bruchstücken eines höher stehenden Fadenpilzes besitzen. Bemerkenswert ist auch hier, daß wiederum alle Übergänge von den Doldenelementen zu den Gärtnerschen Bazillen nachgewiesen werden konnten. Man vergleiche deshalb die in den Fig. 1—11 abgebildeten „normalen Bazillen" mit den Seitensprossen und Doldenelementen, die in Fig. 49, 55, 56, 71, 73, 74, 86, 93, 96 dargestellt sind.

Auffälligerweise konnten wir diese Befunde nur an diesen beiden untersuchten Kulturen erheben. Wir haben später noch eine ganze Reihe von anderen Reinkulturen durchgearbeitet und immer nur neben den bereits von



Paratyphus B. (Färbung mit wässeriger Methylen-Methylviolett-Lösung.)

Königl. Univ.-Druck. H. Stürtz A. G., Würzburg. Verlag von Julius Springer in Berlin.



Bacillus enteritidis (Gaertner). (Färbung mit wässeriger Methylen-Methylviolett-Lösung.)

Königl. Univ.-Druck. H. Stürtz A. G., Würzburg. Verlag von Julius Springer in Berlin.

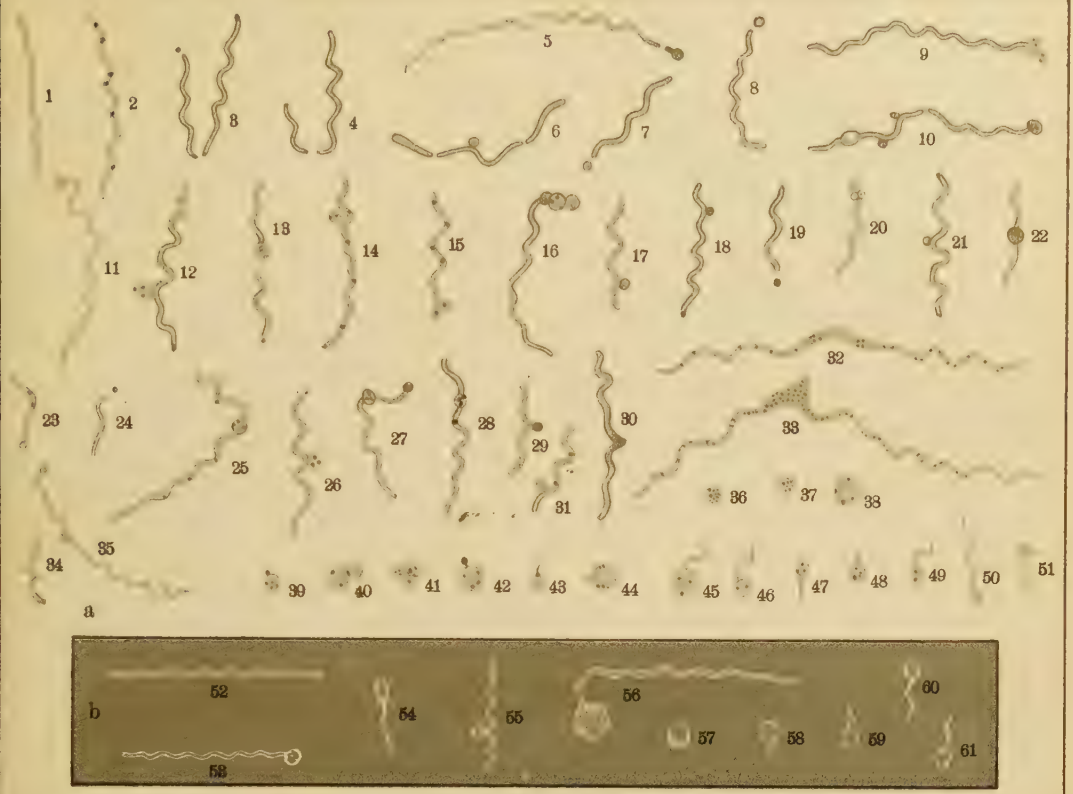
Schottmüller beschriebenen langen fädigen Gebilden die typischen Formen gefunden. Da die Farbe immer wieder auf Sterilität geprüft und stets frei befunden wurde, ist es ausgeschlossen, daß etwa eine Verunreinigung auf diesem Wege zustande gekommen war; anderseits waren die Kulturen sichere Reinkulturen, wie ihre Weiterimpfung ergab. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen ist diese Erscheinung nicht auffallend, da wir aus den Arbeiten über den Tuberkelbazillus, Diphtheriebazillus und Rotzbazillus wissen, daß in den Kulturen verzweigte Formen unter Bedingungen auftreten, die wir heute noch nicht so genau kennen, daß sie experimentell mit Sicherheit hervorgerufen werden können[1]).

V. Untersuchungen an Kulturen von Spirillum rubrum und Spirillum tyrogenum Deneke (Tafel Va, b, c).

1. Befunde bei Spirillum rubrum (Tafel Va und b). An Kulturen von Spirillum giganteum, die 6 Tage bei 44° C gezüchtet wurden, fand Swellengrebel, daß die langen Spirillen in der Mitte oder an einem Ende anschwollen und große Kugeln bildeten, in denen das Chromatin unregelmäßig verteilt war. Diese Befunde hielt er, ebenso wie Perrin, für Erscheinungen der Degeneration und wies nach, daß solche Spirillen nicht lebensfähig sind. Im Jahre 1900 hat Reichenbach gefunden, daß Spirillum rubrum in Kulturen von Pferdebouillon nach 5 oder 6 Tagen Seitensprossen bilden, die zum Teil Spirillencharakter annehmen. Unsere Untersuchungen wurden an einer aus dem Kralschen Institute stammenden Reinkultur von Spirillum rubrum ausgeführt, die wir in Pferde- und Rinderbouillon weiterzüchteten und am 5. und 6. Tage untersuchten. Zur Färbung bedienten wir uns unserer alkoholischen Methyl-Methylenviolett-Methode. Bei sehr intensiver Anwendung dieses Gemisches zeigten sich an den Spirillen plasmoptytische Erscheinungen, die dadurch charakterisiert waren, daß die Ränder der Spirillen von feinen, tautropfenähnlichen Körnchen besetzt erschienen. Da bei einer Untersuchung im Dunkelfeld die ungefärbten Spirillen nichts Derartiges aufwiesen, haben wir für diese Zwecke die Methyl-Methylenviolettfarbe nur in dünnen Ausstrichen verwendet und damit das Entstehen der plasmoptytischen Erscheinungen verhindert. Wir bedienten uns ferner der Kresylmethylenblaumethode nach v. Prowazek und Keysselitz, die, wie wir durch vergleichende Untersuchungen im Dunkelfeld feststellen konnten, in keiner Weise eine Einwirkung auf die Struktur der Spirillen ausübte. Bei der Färbung nach diesen Methoden zeigten die Spirillen häufig in ihrem Innern etwas stärker dunkelblau gefärbte Chromatinmassen. Bei einer Reihe von Spirillen konnten wir nun bemerken, daß helle Lücken im Spirillenleibe auftraten (Fig. 3, 4, 6), die, wie Fig. 10 zeigt, durch eine außerordentlich feine und zarte Protoplasmabrücke, also durch einen Zwischenfaden, miteinander verbunden waren. Es entspricht dieses Verhalten genau den Befunden, die wir bei Balanitis- und Luesspirochäten erhoben haben. Eine Reihe von Spirillen wies nun an einzelnen Stellen ihrer Leiber Seitenkugeln auf, die in zweierlei Formen auftraten. Sie lagen entweder im Spirillenleib selbst und trieben ihn kolbig auf (Fig. 16, 27, 28), wobei die verdickte Stelle eine etwas stärkere Färbung der Chromatinsubstanz zeigte, oder es entstanden

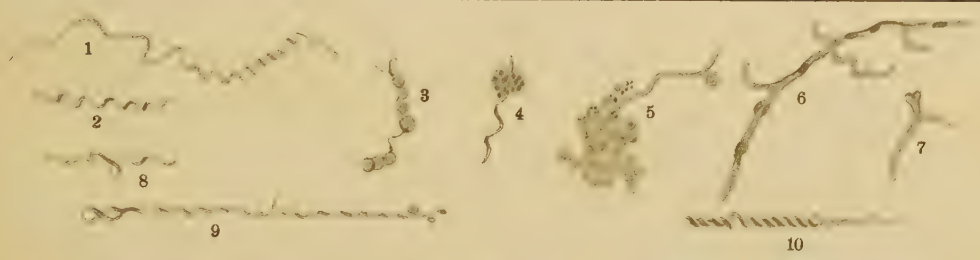
[1]) Siehe die Anmerkung am Schluß.

außer diesen im Spirillenleib liegenden Kugeln auch neben den Spirillen kugelige Auftreibungen. In einzelnen Fällen war zu beobachten, daß es sich dabei um eine Ausstülpung des Protoplasmaleibes handelte (Fig. 35). Mitunter hing die Kugel so innig dem Spirillenleib an, daß noch keine vollständige Abschnürung zustande gekommen war; es ging vielmehr das Protoplasma der Spirillen in das der Kugel über, ebenso wie die Spirillenmembran deutlich einen Übergang in die Membran der Kugel zeigte. Andere kugelige Auftreibungen waren von dem Spirillenleib abgeschnürt und lagen als isolierte und distinkte Kugeln dem Spirillenleib an. Diese Gebilde waren entweder seitenständig oder endständig. Man konnte nun ferner an den Spirillen eine auffällige Erscheinung wahrnehmen. Es fanden sich nämlich einzelne Exemplare, bei denen nicht eine, sondern mehrere Kugeln vorhanden waren. Fig. 9, 16, 20 zeigen Spirillen, die an ihrer Spitze drei Kugeln tragen, von denen jede eine außerordentlich deutliche Differenzierung des Chromatins in ihrem Innern aufweist. Wir haben also bis jetzt gefunden, daß die Spirillen in der Zeit, in der sie zu langen Individuen auswachsen, die mitunter aus 40 und noch mehr Windungen bestehen, end- und seitenständige Sprossungen aufweisen, die eine deutliche Chromatinstruktur erkennen lassen. Sie liegen teils im Innern der Spirille und bilden hier eine Auftreibung des Spirillenleibes, teils seitlich von der Spirille, teils auch an ihrem Ende und hier mitunter nicht in der Einzahl, sondern in der Mehrzahl. Außer diesen Veränderungen fanden sich nun genau dieselben Gebilde frei und von den Spirillen losgelöst, und zwar zeigte es sich (Fig. 36, 37, 38), daß auch die freien Kugeln die gleichen Verdichtungen ihrer Chromatinsubstanz enthielten wie die Plasmakugeln, die noch mit den Spirillen in Verbindung standen. Machte es dieser Befund schon unwahrscheinlich, daß wir es hier mit einer Degeneration zu tun haben, so wurde der progressive Charakter dieser Erscheinung dadurch bewiesen, daß wir eine große Zahl von gleichen Gebilden fanden, die dem Charakter der freien Kugeln entsprachen und einen ganz kurzen (Fig. 44) oder einen geraden (Fig. 47, 48) oder einen leicht spiralig gewundenen Fortsatz trugen (Fig. 45, 46, 49). Aus dieser Erscheinung habe ich geschlossen, daß aus den freien Kugeln Spirillen herauswuchsen und daß deshalb die Anschauung Swellengrebels, es handle sich um Degenerationserscheinungen, nicht zu Recht besteht. Bei der Degeneration kommt nämlich eine Fragmentierung zustande; hier aber erwies sich im Gegenteil die losgelöste Plasmakugel als ein Gebilde, welches anscheinend dazu bestimmt war, zu einer neuen Spirille auszuwachsen. Daß die freien Plasmakugeln nichts mit einer Degeneration zu tun haben, wird in unzweideutiger Weise dadurch bewiesen, daß sie auch die Fähigkeit haben, sich zu teilen. Fig. 39 zeigt, daß die freie Kugel eine kleine kugelige Auftreibung aufweist, die in Fig. 40 fast die Größe der ursprünglichen Kugel erreicht hat. Um den Einwand auszuschließen, daß es sich um eine Einwirkung des Farbstoffes auf die Spirillen handle, habe ich auch eine Untersuchung der gleichen Kulturen in ungefärbten Präparaten im Dunkelfeld vorgenommen und genau dieselben Veränderungen beobachtet, wie im gefärbten Präparat. Diese Methode der Beobachtung ist recht schwierig, und ihr Gelingen hängt von der richtigen Beleuchtung ab. Dabei zeigen sich, wie die Fig. 52—61 beweisen, Seiten- und Endknospen an den Spirillen, ferner freie Knospen ohne Spirillen-



a. Spirillum rubrum, Bouillonkultur. a) Färbung mit alkoholischer Methylenviolettlösung und mit Cresylmethylenblau. b) Dunkelfeldbeobachtung des ungefärbten Präparats.

a.



b. Spirillum rubrum. 16tägige Bouillonkultur. (Färbung mit alkoholischer Methylen-Methylviolett-Lösung und mit alkoholischer Cresylmethylenblau-Lösung.)

b.

c. Spirillum tyrogenum Deneke.

c.

Königl. Univ.-Druck. H. Stürtz A. G., Würzburg. Verlag von Julius Springer in Berlin.

stiel und solche, bei denen der Stiel der Spirillen vollkommen den Spirillencharakter trägt. Schließlich konnten wir bei unseren Untersuchungen die Befunde von Reichenbach bestätigen, daß nämlich am Spirillenleib Seitensprossungen auftreten, die dadurch gekennzeichnet sind (Fig. 30, 32, 33), daß die Windungen der Spirille meist in der Mitte abgeflacht waren, daß sie an einem Ende eckig wurden und nun zu einem, wenn auch abortiven, Fortsatz auswuchsen.

Schließlich möchte ich noch die Beobachtungen an einer Reinkultur von Spirillum rubrum anführen, die in Rinderbouillon bei 33° C 16 Tage lang gezüchtet war. Hier waren die Spirillen in lebhafter Bewegung und zeigten zum Teil gestreckte, zum Teil spiralig gewundene Formen (Taf. V b, Fig. 1), Schleifenbildungen (Fig. 8, 9) und Verschlingungen zweier Exemplare (Fig. 10). Es fanden sich ferner Spirillen, die fast ganz mit sporenähnlichen Körpern besetzt waren (Fig. 3), oder bei denen ein Agglomerat von Knospen seitlich von der Spirille oder am Ende der Spirille saß (Fig. 4, 5). Schließlich sahen wir Formen mit Verzweigungen, die zum Teil hornartig (Fig. 7), zum Teil spiralförmig (Fig. 6) gewunden waren.

Fassen wir die Ergebnisse dieser Untersuchung zusammen, so finden wir folgende Erscheinungen: Trennung der Spirillenleiber in einzelne Bruchstücke, die mitunter durch einen protoplasmatischen Zwischenfaden verbunden sind, ferner seiten- und endständige Knospen, freie Knospen und solche, aus denen Spirillenwindungen herausgewachsen sind, ferner Verschlingungen, doldenähnliche Bildungen und vor allem Verzweigungen von echtem, spirillenartigem Charakter.

2. Beobachtungen an Spirillum tyrogenum Deneke (Tafel V c). Die von uns untersuchte und nach der früher geschilderten Methode gefärbte Reinkultur stammte aus der Kralschen Sammlung. Die typischen Formen sind in den Fig. 1—3 dargestellt. Außer ihnen finden sich in großer Menge kleine kreisförmige und elliptische Gebilde (Fig. 18), so daß man zunächst den Eindruck hat, daß zwischen ihnen und den Spirillen keine Beziehung bestehe, und daß möglicherweise eine Verunreinigung vorliege. Die Weiterimpfung ergab jedoch, daß nicht Kokken wuchsen, sondern immer wieder die gleichen Spirillen und runden Körperchen. Ein genaues Studium deckte den Zusammenhang auf. Es zeigte sich nämlich, daß an zahlreichen Spirillen runde und elliptische Körperchen (Fig. 14) auftraten, die zum Teil durch einen feinen Stiel mit ihnen verbunden waren (Fig. 8, 10). Es ließen sich ferner Segmentierungen und Seitensprossungen nachweisen; dabei trugen die Zweige wiederum die gleichen elliptischen und runden Körperchen (Fig. 9, 11, 13, 14, 16, 17). Besonders prägnant war die „Doldenbildung“ in Fig. 12. Hier konnten wir deutlich feststellen, daß die einzelnen Bestandteile der Dolden teils gestielt, teils ungestielt waren. Die Elemente der Dolden fanden sich mit und ohne Fortsatz in großen Massen frei in der Kultur. Dabei war der Stiel dieser freien Knospen wiederum spiralig (Fig. 19).

Aus diesen Beobachtungen haben wir geschlossen, daß das Spirillum tyrogenum Deneke Seitenknospen, Dolden und Verzweigungen bildet, daß die Knospen frei werden, und daß alsdann wieder neue Spirillen oder lange, spiralförmig gewundene Fäden aus ihnen herauswachsen.

VI. Gegenwärtiger Stand unserer Kenntnisse von dem Bau und der Fortpflanzung der Spirochäten.

Nach der Entdeckung der Spirochaeta pallida durch Schaudinn im Jahre 1905 ist das Interesse der Forscher an der Morphologie und Biologie der Spirochäten und ihren Beziehungen zum menschlichen Organismus außerordentlich groß geworden. Mit der intensiven wissenschaftlichen Arbeit, die nach der genialen Tat Schaudinns einsetzte, hat auch die Vertiefung unserer Kenntnisse Schritt gehalten. Schereschewsky, Mühlens, W. H. Hoffmann, Sowade, Noguchi u. a. lehrten uns die Züchtung der Spirochäte; Sowade und Noguchi impften die reingezüchtete Spirochaeta pallida weiter und lieferten damit den endgültigen Beweis für ihre ätiologische Bedeutung. Einzig und allein die Frage nach dem Entwicklungszyklus der Spirochäten und nach ihrer Stellung im System harrt noch der Lösung, obwohl auch über diesen Gegenstand eine Reihe von Arbeiten erschienen ist.

Die Gattung Spirochaeta ist bekanntlich im Jahre 1835 von Ehrenberg aufgestellt und dahin charakterisiert worden, daß sie lange, flexible, spiralig gewundene Fäden ohne Geißeln darstellt, zum Unterschied von Spirillen, die lang, spiralig gekrümmt, korkzieherartig sind und ein meist polares Geißelbüschel tragen. Nachdem Schaudinn als ein Stadium im Entwicklungszyklus der Haemamoeba Ziemannii, eines Blutparasiten des Steinkauzes, eine typische „Spirochäte" gefunden hatte, sprach er auf Grund dieser entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen die Vermutung aus, „daß die mit undulierender Membran versehenen, eine flexible Gestalt besitzenden Spirochäten zum Stamme der Urtiere gehören, eine Behauptung, die für jede einzelne Art dieser Gattung erst durch das Studium ihrer Entwicklungsgeschichte bewiesen werden muß." In einer weiteren Arbeit schrieb Schaudinn: „wie der allgemeine Bauplan eines Trypanosoma (Kernapparat, Lokomotionsapparat) sich in verschiedenen Protozoengruppen als vorübergehender Entwicklungszustand (vergleichbar etwa dem Gastrulazustand bei den Metazoen) verwirklicht findet, so dürfte auch die Spirochäte als morphologischer Typus in der Entwicklung der Protozoen gelegentlich auftauchen und als Entwicklungsstadium phylogenetische Beziehungen andeuten, deren Wertung wir aber bei dem jetzigen Stande der Kenntnisse kaum richtig erkennen werden." Was hier als eine Arbeitshypothese ausgesprochen war, erschien für viele Forscher schon bewiesen. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß viele Untersuchungen über den Bau und den Entwicklungszyklus der Spirochäten von der Annahme der Protozoennatur der Spirochäten ausgingen, und viele Forscher sich bemühten, die charakteristischen Merkmale der Protozoen nachzuweisen, nämlich Kerne, Geißeln und undulierende Membrane.

1. Über die angeblichen Kerne der Spirochäten. Herxheimer hat als erster an der Spirochaeta pallida knötchenförmige Anschwellungen des Leibes gesehen und beschrieben. Er teilt seine Befunde in drei Gruppen ein: die erste Gruppe umfaßt die Knötchen, die im Spirochätenleib liegen, die zweite diejenigen, die ihm angelagert sind, und die dritte solche, die neben ihm liegen. Herxheimer bringt die kleinen flachen Körperchen und Knötchen mit dem kinetischen Kern, die größeren Körnchen mit dem Kern und die endständigen

mit den Centrosomen in Zusammenhang. In einer anderen Arbeit spricht sich der Autor etwas zurückhaltender über die Natur dieser Gebilde aus, um endlich in einer dritten diesbezüglichen Publikation die ursprüngliche Deutung fallen zu lassen und nur die kleinsten, innerhalb des Zentrums des Spirochätenleibes gelegenen und ihn nicht ausbuchtenden Körperchen als Bestandteile der Pallida anzuerkennen. Grundsätzlich wichtig sind die Befunde Bergers. Er beobachtete kreisrunde endständige und mittelständige Gebilde, die etwas stärker lichtbrechend als der Körper der Spirochäte sind. Mitunter hatte das Endgebilde eine bedeutend dickere, dunkler gefärbte Wand und bildete einen vollkommen geschlossenen Ring ohne freie Enden. Einmal (Abb. 1) sah er aus einem solchen Ringe ein kurzes freies Ende herausragen. Besonders wichtig erschienen ihm die seitenständigen Knötchen, die nach seiner Darstellung die Abzweigungsstellen für neue Spirochäten sind. Berger nimmt an, daß die von ihm gefundenen Gebilde, die sich gegenüber der hellroten Farbe der Spirochätenwindungen durch eine dunkelrot-violette Färbung auszeichnen und stark lichtbrechend sind, nicht zufällige Lagerungsbefunde, sondern Bestandteile der Spirochaeta pallida selbst darstellen, die vermutlich mit ihrer Teilung in Beziehung zu bringen sind, zumal da die enorme Vielgestaltigkeit der Figuren nur in einer Papel zu konstatieren war, in der sich vermutlich die Spirochäten in einem besonderen Vermehrungs- und Teilungsstadium befunden haben. Die Frage, wie die soliden, dunkler gefärbten Körperchen und die aus ihnen herausgewachsenen kurzen Spirochätenstücke zu deuten sind, läßt Berger offen. Wechselmann und Löwenthal geben an, daß bei ultramikroskopischer Untersuchung Kerne an den Spirochäten zu erkennen sind.

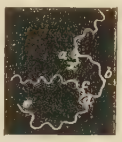


Abb. 1.
Befund von Berger. Das kreisförmige Gebilde bei a hat eine dickere Wand und ist dunkler gefärbt; aus ihm ragt das kleine freie Ende x heraus. Bei b, c, d dunkler gefärbte Stelle. Zwischen c u. d eine äußerst dünne Brücke.

2. Die Geißeln der Spirochäten. Schaudinn hat zuerst an beiden Enden der Spirochaeta pallida außerordentlich feine Fortsätze entdeckt und beschrieben, die bei Behandlung der Präparate mit der Löfflerschen Geißelfärbung sichtbar wurden. Er will sogar in lebenden Spirochäten im ungefärbten Präparat die doppelten Geißeln fast noch leichter erkannt haben. Mitunter beobachtete er zwei endständige Fortsätze an demselben Ende der Spirochäte, nie aber Geißelbüschel, und glaubt, daß diese endständigen Periplastfortsätze die Teilung der Spirochäten einleiten. Herxheimer, Löser, Noguchi, Nakano, Mulzer, v. Prowazek u. a. bestätigten die Beobachtungen Schaudinns und fanden ebenfalls ganz feine Fortsätze an der Spirochaeta pallida, die bei Behandlung der Präparate nach Löfflers Geißelfärbungsmethode an beiden Enden sichtbar wurden. Nach E. Hoffmann sind schon bei der Färbung nach Giemsa in recht dünnen, gut fixierten Ausstrichen an den Enden mehr oder weniger lange, zarte Fäden erkennbar. Sie finden sich gewöhnlich an beiden Enden, sind äußerst dünn und oft in ähnlicher Weise gewellt, wie der Spirochätenleib; sie haben nicht selten die Länge von 3—4 Windungen. Bakteriengeißeln entsprechen sie nicht, da sie allmählich und ohne Absatz aus dem Körper herausgehen; sie sind vielmehr wohl als Fortsätze der Hüllsubstanz anzusehen. E. Hoffmann bezeichnet sie als „Endfäden". Die gleichen Endfäden wurden bei der Spirochaeta Duttoni von Zettnow und Koch, bei der Spiro-

chaeta gallinarum, buccalis und der Balanitisspirochäte von v. Prowazek und Hoffmann und von Levaditi gefunden. Levaditi und Borrel bemerkten an der Spirochaeta pallida nur einen Endfaden (fil terminal), der in lebendem Zustand bei Dunkelfeldbeleuchtung (Zeiß Comp. Ocul. 18) deutlich erkennbar ist. Diese Geißel hat die Länge von $^1/_3$ der Spirochäte und ist sehr eng und regelmäßig gewunden, so daß sie ein verkleinertes Abbild der Spirochaeta pallida darstellt; sie ist ferner aktiv beweglich. Diese Beobachtungen wurden an Spirochäten gemacht, die aus einem Kaninchenhoden stammten und einen Tag in halberstarrtem Pferdeserum verweilt und sich vermehrt hatten, und zwar an Exemplaren, die schwach beweglich erschienen. Vielleicht erklärt es sich hieraus, daß regelmäßig nur ein Endfaden gesehen wurde. Auch Mühlens konnte die für die Pallida als typisch angegebenen feinen Endfäden (geißelartige Fortsätze) im Dunkelfeld beobachten; niemals fand er im lebenden Präparat sicher echte Geißeln. Schellack beobachtete bei der europäischen, der amerikanischen und afrikanischen Form der Rekurrens an einem Ende eine Endgeißel. Er sah auch das andere Ende fein ausgezogen, aber bedeutend kürzer und blasser gefärbt als den übrigen Körper; demnach unterscheiden sich die drei Formen in dieser Richtung nicht. Der Endfaden selbst erreicht im Durchschnitt etwa eine Länge von 5 μ, ist kaum von dem Körper der Spirochäte abgesetzt, färbt sich auch im versilberten Präparat blasser als dieser und zeigt ähnliche, nur etwas kürzere Wellen als die Spirochäte selbst. In Bezug auf seine Entstehung schließt Schellack sich dem Standpunkt v. Prowazeks und Hartmanns an, daß er bei der Teilung aus dem Zwischenfaden seinen Ursprung nimmt und einfach als Fortsetzung des Periplasts aufzufassen ist, nicht als Geißel. Dafür sprechen auch sein Vorkommen nur an einem Ende, seine Länge, die etwa die Hälfte des Zwischenfadens beträgt, und die Windungen, die ihn einer echten Protozoengeißel ganz unähnlich machen. Auch Zettnow stellte fest, daß die Spirochäten an jedem Ende einen kleinen Anhang haben, der einer Geißel ähnlich ist, sich aber doch von den Geißeln der Trypanosomen dadurch unterscheidet, daß er sich ohne weiteres mit einfacher Methylenblaulösung färben läßt; schließlich wies Borrel darauf hin, daß die vermeintlichen Geißeln nichts weiter als außerordentlich feine Ausläufer der Spirochäten sind.

Von Wichtigkeit für den Beweis der Bakteriennatur ist nach Schellack der Nachweis von seitenständigen Geißeln; sie wurden zuerst von Zettnow mit Hülfe der Versilberungsmethode bei der Spirochaeta Duttoni aufgefunden. Borrel gelang die Darstellung von Geißeln in der Weise, daß er das Blut defibrinierte und hierauf die in der oberen Schicht befindlichen Spirochäten durch mehrfaches Waschen und Zentrifugieren von den anhaftenden Serumspuren nach Möglichkeit befreite. Durch Ausstreichen in dünner Schicht, Beizen mit Eisentannat und Färben mit Ziehlschem Karbolfuchsin wurden schöne Präparate erzielt. Zahlreiche lange Geißeln am ganzen Körper, besonders an einem Pol, zeichnen die Spirochäten aus; der andere Pol trägt gewöhnlich keine Geißeln. Bei Anhäufung zu Rosetten hängen die Spirochäten mit den Geißelpolen zusammen. v. Prowazek bestritt die Geißelnatur dieser Gebilde; Hartmann und Mühlens fanden überhaupt keine Geißeln. Nach Schellack ist bei den großen Spirochäten ein fibrillärer Periplast sicher nachgewiesen. Durch seine Auffaserung kommt das Bild einer seitlichen Be-

geißelung täuschend ähnlich zustande; eine echte seitliche Begeißelung ist dagegen nicht vorhanden. Schellack befreite die Spirochäten vom Serum durch fünfmaliges langes Waschen, ließ sie außerdem bei Zimmertemperatur über Nacht stehen und trocknete nicht feine Ausstriche an, sondern dicke Tropfen. Trotzdem Zettnow angibt, daß man nur in solchen Präparaten Geißeln finden kann, die sehr schonend und sorgfältig hergestellt sind, entdeckte Schellack gerade die meisten sog. Geißeln, wenn er in der eben geschilderten Weise vorging. Die Bilder der betreffenden Spirochäten deuten ohne weiteres auf Schädigungen durch die Präparation hin; denn sie zeigen nie ein glattes und regelmäßiges konturiertes Aussehen. Daß eine Auffaserung des Periplasts vorliegt, bewies eine Form, die an einem Ende deutlich abgebrochen war, und gerade hier ein Bündel von Fasern entfaltete. Oft wird freilich das Bild einer seitlichen Begeißelung mit großer Treue vorgetäuscht; aber die Fasern zeigen eine am Körper der Spirochäte ganz unregelmäßige Länge und Anordnung. Die Art der Bewegung im Leben läßt ja auch ohne weiteres nach Schellack darauf schließen, daß starke Myoneme vorhanden und irgendwie darstellbar sein müssen; bei obiger Behandlungsweise treten sie eben in Form von Auffaserungen zutage. Auch v. Prowazek und E. Hoffmann halten die von Borrel und Zettnow dargestellte peritritische Begeißelung für eine Folge der Präparation, nämlich für Periplastfibrillen, die durch mehrfaches Auswaschen mit physiologischer Kochsalzlösung und Zentrifugieren entstanden sind. So gab schon Yles 1906 von der großen Spirochaeta Balbianii Auffaserungsbilder, die einer seitlichen Begeißelung sehr ähnlich sind. Hartmann benutzte zur Versilberung die in Kulturen gezüchtete Spirochaeta dentium, bei der er nach sorgfältiger Behandlung ohne Auswaschen und Zentrifugieren im Gegensatz zu E. Fränkel eine Begeißelung nicht feststellen konnte. Nach Sobernheim entsprechen die Geißelbüschel an den Enden und an den Seiten der Spirochäten fast ganz dem Bilde der bei den Bakterien bekannten Bewegungsorgane. Freilich verdient hervorgehoben zu werden, daß die Spirochäten- und Spirillengeißeln trotz dieser morphologischen Übereinstimmung doch eine deutliche Verschiedenheit in der Art der Bewegung zeigen. Eigentliche Ortsveränderungen, wie sie die beweglichen Bakterien aufweisen, sind bei den Spirochäten, trotz lebhaftester Eigenbewegung, in der Regel nur innerhalb enger Grenzen erkennbar. Auch kann die Art der Spirochätenbewegung wohl kaum ausschließlich durch Geißeln erklärt werden.

3. Undulierende Membran. In den Jahren 1890 und 1896 veröffentlichte Bütschli die ersten Beobachtungen über die undulierende Membran bei der freilebenden Spirochaeta plicatilis; er sah eine sich schraubenartig um den Körper der Spirochäte herumziehende Spirale von deutlich wabiger Struktur und verglich sie mit der von Zettnow, ihm selbst und anderen bei Bakterien und verschiedenen Cyanophyceen dargestellten ektoplasmatischen Außenschicht, die ebenfalls wabig strukturiert ist. Diese Beobachtung erweiterte Schaudinn, der bei der Spirochaeta plicatilis nicht nur eine undulierende Membran, sondern auch eine dem lokomotorischen Kernapparat der Trypanosomen vergleichbare Struktur nachweisen konnte. Auch bei den übrigen Spirochäten entsprechen nach Schaudinn Lokomotionsorgane und Kernapparat dem Schema der Spirochaeta plicatilis; jedoch gelang die färberische Darstellung der undulierenden Membran bei der Spirochaeta pallida nicht; Schaudinn will sie allerdings

an lebenden, ungefärbten Pallidaexemplaren beobachtet haben. v. Prowazek ist der Frage des Vorhandenseins einer undulierenden Membran bei seinen Untersuchungen an Spir. gallinarum, Spir. balanitidis, Spir. dentium, Spir. buccalis, Spir. Schaudinni, Spir. lutrae näher getreten und glaubt mit Hölling, daß zu ihrem Nachweis lediglich die Feststellung einer stärker lichtbrechenden Grenzleiste nötig sei. Perrin, Gertes und Lustrag beobachteten die undulierende Membran bei Spir. balbiani, Keysselitz bei Spir. anodonatae, Hartmann bei Spir. buccalis. Sämtliche Autoren stellten sie sowohl am lebenden Objekt, wie im gefärbten Präparat fest und wiesen zugleich eine Hüllschicht der flexiblen Spirochäten, den Periplast, nach. Dieser ist nach v. Prowazek eine Ausscheidung des Ektoplasmas, von alveolärem Bau, von Fibrillen durchzogen und gegen Trypsinverdauung und Saponin resistent. Gegen diese Befunde hat eine ganze Reihe von Autoren Einspruch erhoben. Robert Koch, Borrel, Laveran, Mesnil, Nakano, Swellengrebel, Thesing u. a. haben bei den verschiedenartigsten Spirochäten niemals auch nur eine Andeutung einer undulierenden Membran erkennen können. Was man dafür ansieht, ist nach Laveran lediglich eine Falte des zu weiten Fibrillenkleides der Spirochäte. So bestreitet auch Groß, daß bei den großen Spirochäten (Spir. anodonatae) eine undulierende Membran oder ein Periplast und fibrillärer Bau überhaupt vorkommen. Nach seinen Studien an Muschelspirochäten und den kleinen pathogenen Arten kommt er zu der Überzeugung, daß diese Mikroorganismen einen zylindrischen Körper von wabenartiger Struktur haben, der von einer ziemlich starken, aber färberisch nicht differenzierbaren Zellmembran umgeben ist. An den Muschelspirochäten befindet sich ein dem zylindrischen Körper ansitzender, von einem Ende zum anderen gehender Kamm, eine Crista, der aber den kleinen pathogenen Spirochäten fehlt. Im Innern des Körpers sind Kernstrukturen nicht vorhanden, solche werden durch Präparationsplasmolyse dadurch vorgetäuscht, daß die dichten Wände der in der Längsachse der Parasiten hintereinander gelegenen Waben sich intensiver färben als ihr Inhalt. Die von Groß ausgesprochene Vermutung des Vorhandenseins einer pflanzlichen Membran bei den Spirochäten findet durch die von W. H. Hoffmann mitgeteilte Beobachtung eine Stütze, nach der die gezüchteten Spirochäten sich in hohem Maße widerstandsfähig gegen Antiformin zeigen. Dieses Reagens konnte selbst in 50%iger Lösung und bei längerer Einwirkung die Form der Spirochäten nur so wenig angreifen, daß sie im Dunkelfeld ohne weiteres zu erkennen waren, wenn sie auch im gefärbten Präparat schon gewisse Veränderungen zeigten. Sie waren unregelmäßig in die Länge gestreckt und ihre scharfen Windungen erschienen aufgelöst.

Diese Beobachtungen stimmen mit den Befunden von Margarete Zülzer überein, die ergeben haben, daß sich die Membran der Cristispiren in Saponin, taurocholsaurem Natrium, Pepsin, Trypsin, 1—10%iger Kalilauge und Schwefelsäure als unlöslich erweist. Von 30%iger Kalilauge wird die Membran in der Hitze gelöst und von Eau de Javelle in der Hitze stark angegriffen; sie besteht also aus einer chitinartigen Substanz. Da sie auch durch Schweizers Reagens geschädigt wird, so scheint sie auch Spuren von Cellulose zu enthalten, also der Membran der Bakterien zu entsprechen. Nach Fischer besteht nämlich die Hülle derselben nicht allein aus Cellulose, sondern vorwiegend aus stickstoff-

haltigen Proteiden. Den Befunden von Neufeld und v. Prowazek, nach denen Spironemen durch Saponinsubstanzen abgetötet und durch taurocholsaures Natrium immobilisiert, ja sogar sofort aufgelöst werden, stehen die Angaben von Zülzer und Gonder gegenüber. Spironema recurrentis, gallinarum, pallida waren einige Stunden nach Zusatz starker Lösungen von Saponin oder taurocholsaurem Natrium noch gut beweglich, ein Beweis, daß ihr Organismus kaum Schaden gelitten hatte. Thesing wies darauf hin, daß die meisten Spirochäten nach langer Behandlung mit Kalilauge in ihrem Aussehen unverändert erschienen. Novy und Knapp fanden, daß das Verhalten der Spirochaeta (Obermeieri) bei der Dialyse durch destilliertes Wasser insofern ganz dem Verhalten der Bakterien entspricht, als sie selbst nach 24 Stunden morphologisch unverändert und virulent bleibt. Trypanosomen gehen bei den gleichen Bedingungen unter den Symptomen der Plasmolyse in 1—2 Stunden zugrunde. Vielfach ist die Plasmolysierbarkeit als Beweis für die pflanzliche Natur der Spirochäten herangezogen worden. Nach Swellengrebel verläuft die Plasmolyse bei diesen Mikroorganismen in anderer Weise als in sonstigen Pflanzenzellen; es kommt nicht zu einer einheitlichen Plasmolysierung und Abhebung des Protoplasmas von der Membran, sondern der plasmolytische Inhalt zerfällt in zwei oder drei Teile, die durch Lücken voneinander geschieden sind. In der gekammerten oder nach der Auffassung von Groß vielzelligen Spironemaceenzelle muß derselbe Vorgang sich in jeder Kammer oder Zelle wiederholen. Überall treten in den Zellwänden Veränderungen des angesammelten Protoplasmas auf, während die Mitte der Zelle von einer Vakuole eingenommen wird. So nahm Swellengrebel bei Spirochaeta Balbiani das Vorhandensein einer Membran an, weil der Protoplast deutlich durch Plasmolyse abgehoben werden kann. Daraus schloß er, daß die Spirochäten ein osmotisches System haben, das dem der Bakterien gleicht. Bei der Frage der Verwandtschaftsbeziehungen der Spironemaceen zu den Bakterien spielt die Plasmolysierbarkeit eine untergeordnete Rolle; sie ist keine wesentliche Eigenschaft der Bakterien und wird bei einer großen Gruppe derselben vermißt. Vorbedingung hierfür ist Impermeabilität der Membran, die in sehr verschiedenen Graden entwickelt sein kann.

Auch Schellack hat darauf hingewiesen, daß die undulierende Membran der Spirochäten mit der der Trypanosomen nicht zu vergleichen sei, und schließt sich für die Muschelspirochäte (Spir. anodonatae) der Anschauung von Groß an, der an lebenden Rekurrensspirochäten, entgegen den Angaben Schaudinns u. a., eine stärker lichtbrechende Grenzleiste nicht wahrnahm, in mazerierten Präparaten dagegen öfters Bilder beobachtete, die für eine undulierende Membran sprechen könnten, so daß er geneigt war, sie als ein durch künstliche Veränderung des Periplasts hervorgerufenes Gebilde anzusehen. Auch Zettnow hat bei den Rekurrens-, Hühner- und Syphilisspirochäten niemals eine Andeutung einer undulierenden Membran entdecken können. Es ist ihm bei keiner Art der Färbung gelungen, eine Differenzierung im Körper der Spirochaeta recurrens zu erkennen; weder bei schwacher, noch bei mittelkräftiger oder stärkster Färbung mit neutralen, oder alkalischen Anilinfarben oder mit Methylenazur und Eosin bzw. Giemsas Flüssigkeit hat er in der Spirochäte stärker gefärbte, als undulierende Membran zu deutende Teile entdecken können, trotzdem er sich besonders bemühte,

solche Unterschiede zu erkennen. Gegen den Nachweis einer undulierenden Membran an lebenden ungefärbten Spirochäten wendet sich auch Sobernheim. Es erscheint ihm mit Recht zweifelhaft, ob die anscheinend wellenförmig über den Spirochätenleib hinlaufenden Bewegungen, besonders bei kleinen Spirochäten, als Ausdruck einer solchen aufzufassen sind.

4. Über die Teilung der Spirochäten. Schaudinn ist der Ansicht, daß die Spirochäten sich nicht durch Quer-, sondern durch Längsteilung vermehren, und zwar gibt er an, den Vorgang der Teilung unter dem Mikroskop an lebenden Exemplaren beobachtet zu haben. Er schildert den Verlauf der Teilung folgendermaßen: „Ich wählte für die Verfolgung dieses Vorganges Individuen aus, die bereits an einem Ende zwei Geißeln aufwiesen, und sah nun, wie im Verlauf von wenigen Sekunden von diesem Pol aus die Längsteilung fortschritt. Hierbei gibt der Organismus seine starke spiralige Form auf und wird ganz unregelmäßig gewunden; erst wenn die Teilprodukte fast ganz gespalten sind und nur an den Hinterenden zusammenhängen, nimmt er wieder die regelmäßige Korkzieherform an.“ Die Längsspaltung geht sehr schnell vor sich, und dadurch erklärt es sich, daß nach Schaudinn Y-Formen sich selten finden, während nach der Spaltung die Individuen durch den Zwischenfaden längere Zeit verbunden sind. An lebenden Exemplaren haben v. Prowazek und Siebert die gleichen Beobachtungen gemacht. Es wurde ferner von Perrin bei der Spirochaeta Balbianii. von Keysselitz bei der Spirochaeta anodonatae, von v. Prowazek bei der Spirochaeta gallinarum und den Spirochäten des Ulcus tropicum und von Hartmann und Mühlens bei der Spirochaeta buccalis Längsteilung beobachtet. Den gleichen Standpunkt vertreten E. Hoffmann, Krysztalowicz und Siedlecki, Bertarelli, Gonder, Markam Charter, Lövy, Herxheimer u. a. Die Längsteilung geht nach diesen Autoren in der Weise vor sich, daß sich die Spirochäten zunächst verdicken und dann von einem Ende aus spalten. so daß Y-Formen entstehen, die auseinander klappen, wobei die Teilstücke nur durch einen dünnen Faden zusammenhängen oder auch am Ende durchgeteilt sind. Gleichzeitig mit diesem Vorgang finden nach den Angaben von Gonder und Perrin Veränderungen des Chromatins im Innern der Spirochäte statt, da eine Spaltung von einzelnen Körnchen in zwei beobachtet worden sein soll. Gegen diese Anschauungen hat sich eine weitgehende Reaktion bemerkbar gemacht, und selbst Hartmann, der eine Vermehrung der Spirochäten durch Längsteilung annimmt, hat neuerdings die Frage unentschieden gelassen; wenigstens zieht er die Möglichkeit in Betracht, daß man die für eine Längsteilung angeführten Stadien nicht gelten zu lassen braucht, und vermutet neben der Längsteilung noch eine Querteilung von einzelnen längeren Individuen zum Zwecke der Bildung geschlechtlicher Formen. Robert Koch hat sich alle Mühe gegeben, die Angaben der Längsteilung bei der Spirochaeta recurrens zu bestätigen; es ist ihm aber ebensowenig gelungen wie zahlreichen anderen Autoren. Doflein ist geneigt anzunehmen, daß in gewissen Phasen des Lebens der Spirochäten leicht plasmogamische oder durch andere Ursachen bedingte Verschmelzungen vorkommen, die sich wieder lösen und alsdann, falls sie sich der Beobachtung darbieten, zur Deutung der Längsteilung führen. Mühlens fand bei den Zahnspirochäten Bilder, die auf eine Vermehrung durch Querteilung hinweisen und den Befunden ähnlich sind, die Zettnow bei Rekurrens- und Hühnerspirochäten

beschrieben hat. Für die Vermehrung der Spirochäten durch Querteilung sind ferner eingetreten: Rob. Koch, Levaditi, Laveran, Groß, Schellack, Zettnow, Knapp und Novy, Doflein, Borrel, Pappenheimer, Norris, C. Fränkel, Flournus, Fantham, W. H. Hoffmann, Nakano, Shmamine, O. Ranke, Sowade u. a.

Zettnow beobachtete als einzigen Unterschied zwischen starker Romanowskifärbung einerseits und der Färbung mit einfachen Anilinfarben anderseits ungefärbte Lücken, die zwischen den einzelnen Windungen der Spirochäten auftraten und eine Querteilung andeuteten, wie sie bei saprophytischen Spirochäten und Spirillen schon beim Färben mit einfachen Anilinfarben zu erkennen sind. Ebenso wie Zettnow haben R. Koch, Dutton, Todd, Jaffé bei verschiedenen Färbungen Lücken im Körper der Spirochäten aufgefunden. Nach Schellack kann man fast immer sicher sein, daß Spirochäten, die einigermaßen die maximale Länge erreicht haben, auch bereits die ersten Andeutungen einer Veränderung in der Mitte des Fadens als Ausdruck einer beginnenden Querteilung zeigen. Daher nimmt dieser Forscher für die drei Arten der Rekurrensspirochäten und für die Mundspirochäten ausschließlich eine Vermehrung durch Querteilung an. Auch bei Muschelspirochäten ist die Querteilung die einzige vorkommende Vermehrungsform. Schellack vermutet, daß in vielen Fällen nachträglich auseinandergeklappte Windungen Längsteilung vortäuschen können. Ebenso wie Schellack hat Hölling bei den Muschelspirochäten keine Befunde für Längsteilung erheben können, sondern nur Bilder gesehen, die für Querteilung sprechen. Auch nach Sobernheim und J. Groß lassen sich eine große Reihe von Formen, die man als Beweis für die Längsteilung beschrieben und abgebildet hat, in anderer Weise erklären. So sind sicherlich die Y-Formen und Doppelformen von Spirochäten, denen man nicht selten begegnet, vielfach nur durch Aneinanderlagerung zweier Spirochäten zustande gekommen. Anderseits kann man aber in manchen Präparaten Bilder beobachten, die nur als der Ausdruck einer Querteilung zu verstehen sind. Man sieht Spirochäten, die durch einen außerordentlich feinen Faden miteinander in Verbindung stehen, oder findet den Körper einer längeren Spirochäte durch Lücken unterbrochen und deutlich in zwei oder mehr Teile zerlegt. Diese Erscheinung führte die Autoren zu der Vermutung, daß die Vermehrung der Spirochäte nicht durch Längsteilung, sondern durch Querteilung vor sich geht.

Sehr wichtig sind die Beobachtungen von W. H. Hoffmann. Bei seinen zahlreichen Untersuchungen von lebenden, in lebhaftestem Wachstum begriffenen, reingezüchteten Spirochäten im Dunkelfeld hat er niemals eine Längsteilung oder irgendwelche hierfür sprechende Bilder gesehen. Dagegen konnte er immer wieder beobachten, wie die Spirochäten in die Länge auswuchsen und sich an einer oder mehreren oder selbst vielen Stellen ihres Leibes zu dünnen Fäden auszogen, von denen, wie er annimmt, die Querteilung in zwei oder mehr Spirochäten vor sich geht, wenn auch der Teilungsvorgang selbst niemals unter dem Mikroskop wahrgenommen wurde. Diese Teilung würde durchaus den Verhältnissen bei den Saprospiren entsprechen, bei denen der Faden während der Trennung in eine beliebige Anzahl von Stücken zerfällt. Als letzter Rest der Teilung bleibt dann bei den Spirochäten der bekannte Endfaden zurück.

Ganz besonders überzeugend im Sinne der Querteilung sind für W. H. Hoffmann die langen Fäden gewesen, die er als „algiforme oder algenähnliche Fäden" bezeichnet. Sie entwickeln sich namentlich in der für das Wachstum der Spirochäten besonders günstigen Blutkörperchenbouillon, aber auch in anderen flüssigen Nährböden und bestehen aus zahlreichen, offenbar vor der Teilung stehenden einzelnen Spirochäten. In manchen Kulturen wiesen diese Fäden 10–20 solcher Einzelglieder auf, die durch dünn ausgezogene Zwischenstücke gelenkig verbunden waren. In diesen Gelenken änderten sich schon durch die Strömung in der Flüssigkeit die Formen des hin- und herflottierenden Gesamtfadens ununterbrochen, indem die einzelnen Glieder fortwährend ihre Lage gegeneinander leicht wechselten und dabei ihre starre Spirochätenform im Wesentlichen unverändert beibehielten. Diese langen Spirochätenfäden aus der Kultur, die man in dieser Form im Tierkörper nicht kannte, erhalten von W. H. Hoffmann eine einleuchtende Erklärung als eine Reminiszenz an den primitiveren Zustand der Saprospiren, also als Ausdruck von Beeinflussung der Form der Spirochäten durch Anpassung an das Leben im Gewebe oder in festen Nährböden. Gerade diese Fadenform war es, die den Gedanken an pflanzliche Gebilde besonders nahe legte, zumal da nach W. H. Hoffmann nicht vergessen werden darf, daß es trotz der großen Neigung, die Spirochäten zu den Protozoen zu stellen, noch immer nicht gelungen ist, an diesen nun doch schon recht eifrig erforschten Lebewesen irgend etwas zur Darstellung zu bringen, was als Kern oder Blepharoblast aufgefaßt werden könnte. Hierin liegt schon eine große Schwierigkeit, wenn auch nicht gerade ein unbedingtes Hindernis für die Auffassung der Spirochäten als echte Protozoen.

Nach Swellengrebel erfolgt die Teilung beim Spirillum giganteum durch Querteilung; es bildet sich zwischen den Tochterzellen ein feiner Protoplasmafaden. Man hat alsdann zwei durch ein feines Band verbundene Zellen. Der Vorgang ist also derselbe, wie ihn v. Prowazek bei der Spirochaeta gallinarum beschrieben hat, und man sieht nach Swellengrebel, daß v. Prowazek und andere Autoren das als einen Unterschied zwischen Spirochäten und Spirillen angesehen haben, was beiden gerade gemeinsam ist. Für Querteilung sprechen auch die Befunde von Ranke im Gehirn syphilitischer Föten. O. Ranke beobachtete, daß in manchen Fällen die Wände der venösen Piagefäße derart mit Spirochäten erfüllt waren, daß sie schon bei schwacher Vergrößerung durch eine schwärzliche Färbung gegenüber dem gewöhnlichen Ton der Umgebung auffielen. Mehrfach hatte Ranke den Eindruck, als ob an diesen Stellen eine Vermehrung der Spirochäten stattgefunden habe. Es ließen sich hier nämlich lange, fadenartige Bildungen von 5–8 aneinanderliegenden Parasiten auffinden, welche an die durch schnell aufeinander folgende Querteilung entstehenden Bilder in Bakterienkulturen erinnerten (s. Taf. XI, Fig. 39 und Taf. XVIIb). Dieser Befund, der an anderen Organen bisher nicht erhoben worden ist, ist nach Ranke vielleicht für die Beurteilung der Stellung der Syphiliserreger im System der Mikroben von Bedeutung. Die erwähnten Bilder in der Pia sprechen für die Bakteriennatur der Syphilisspirochäte. Ranke bemerkt ausdrücklich, daß die Präparate, aus denen sie gewonnen wurden, von dem frischesten von ihm untersuchten Ma-

terials stammten, das mit aller nötigen Vorsicht der Levaditischen Silberimprägnation unterworfen worden war. Er glaubt daher, ein durch das Imprägnationsverfahren oder durch postmortale Agglomerationsvorgänge bewirktes Kunstprodukt ausschließen zu können, zumal da die sehr zahlreichen anderen Präparate, auch wenn sie von nicht ganz frischem Material herrührten oder die Differenzierung der Spirochätenleiber weniger gut gelungen war, niemals derartige Erscheinungen der Fadenbildung erkennen ließen.

Sowade, der ebenfalls Spirochätenreinkulturen zum Ausgang seiner Untersuchungen gemacht hat, nimmt zu der Frage der Teilung nicht Stellung, da er einen Teilungsvorgang unter dem Mikroskop nicht gesehen hat. Der Umstand, daß die ungewöhnlich langen Formen in den Kulturen nach einigen Tagen größtenteils wieder verschwinden, deute auf Querteilung hin. Es erscheint ihm gezwungen, anzunehmen, daß lange Exemplare durch Aneinanderrücken kürzerer Individuen nur zu gewissen Zeiten zustande kommen, und daß dieses Phänomen dann auch gleich bei der Mehrzahl der in der Kultur vorhandenen Spirochäten auftritt, dazu noch in festen Nährböden, die doch einer zielbewußten Bewegung der Einzelexemplare nicht unbedeutenden Widerstand entgegensetzen.

5. Teilungsmodus nach Wechselmann und Löwenthal. Bei gut entwickelten Exemplaren der Spirochaeta pallida ließ eine genaue Beobachtung erkennen, daß Exemplare etwa von 7 μ Länge und 6—7 Windungen aus zwei längs aneinander gereihten Individuen von etwa 3—4 μ Länge bestehen, größere Exemplare aus entsprechend mehr Individuen. Besonders deutlich wird dieser Befund bei der Untersuchung im Ultramikroskop; dabei läßt sich manchmal in den Einzelindividuen je ein Kern erkennen. Auf Grund von Untersuchungen an dickeren, bei der Stomatitis vorkommenden Spirochäten gelangten Wechselmann und Löwenthal zu der Vorstellung, daß die Spirochäten, die in diesem Zustand keine einheitlichen Kerne besitzen, deren chromatische Substanz vielmehr zu feinsten Körnchen und Stäubchen aufgelöst ist (Chromidien), in kurze Einzelindividuen zerfallen; durch Verkürzung und Verdickung unter gleichzeitiger Bildung eines einheitlichen Kernes werden aus ihnen die einkernigen, stäbchenförmigen Gebilde, die sich vermehren und wieder zu Spirochäten entwickeln. Die Autoren beschrieben ferner zuerst kurze, aus wenigen Windungen bestehende Exemplare, die auch von E. Hoffmann und Beer, Berger, Kraus und Prantschoff und zahlreichen anderen Untersuchern gesehen worden sind.

6. Beziehungen der Spirochäten zu fusiformen Bazillen. R. Tunicleff hat beobachtet, daß die Spirillen sich in alten Kulturen aus fusiformen Bazillen entwickeln, und identifiziert daher beide Arten, indem sie annimmt, daß die Spirochäten nur ein Entwicklungsstadium der fusiformen Bazillen darstellen. Vincent vermutet eine Symbiose der Spirochäten und der bazillenartigen Gebilde und meint, daß es sich um verschiedene Formen eines Organismus handle; er denkt dabei an Cladothrix- oder Streptothrixarten, deren längere oder kürzere Teilstücke die Spirochäten resp. die Bazillen sein würden. P. Mackie, M. Mayer und Schreyer, Wech-

selmann und Löwenthal und Wright haben in Anlehnung an Schaudinns Untersuchungen über die Spirochaeta Ziemani die Ansicht ausgesprochen, daß es sich hier um verschiedene Generationsformen eines Organismus handelt. Diese Auffassung wird dadurch unterstützt, daß nicht nur die Mundspirochäten mit derartigen Gebilden vergesellschaftet sind, sondern auch die Spirochaeta refringens, die Pallida, die verschiedenen Spirochäten aus ulzerierten Karzinomen, die Spirochaeta vaccinae und die von Plaut bei Tauben gefundenen Spirochäten. Gegen diese Anschauung von dem Zusammenhang zwischen Spirochäten und bazillenähnlichen Gebilden hat sich Mühlens gewendet, der niemals bei seinen Untersuchungen von Kolonien von fusiformen Bazillen Übergänge zu Spirochäten gefunden hat.

7. Beziehungen von nadelförmigen Bakterien und Refringenstypen zur Spirochaeta pallida. Shmamine fand in seinen Pallidakulturen auffallend viele Refringensformen. Diesen Befund erhob er auch dann, wenn das Ausgangsmaterial sorgfältig ausgewählt war und nur Pallidaformen enthielt. In einem Falle benutzte er Material aus einer wallartig erhabenen, trockenen Affektion vom Vorderarm, weil besonders an solchen trockenen Stellen Refringensformen nicht gefunden wurden. Obwohl nun vor der Züchtung in wiederholten, sorgfältigsten Untersuchungen nur Pallidaformen festgestellt waren, wurden in der Mischkultur dieses Stammes wieder Refringens-, Pallida- und Übergangsformen entdeckt. Dieses Phänomen ließ Shmamine an die Umwandlung des einen Typs in den anderen denken. Er fand ferner in den Spirochätenmischkulturen gewisse nadelförmige Bakterien, deren Trennung von den Spirochäten äußerst schwierig war. Besonders in den Kulturen des ersten Pallidastammes war ein üppiges Wachstum bis zu 8 und 9 Generationen zu verfolgen; dann nahmen sie allmählich an Zahl gegenüber den Spirochäten ab, um schließlich gegen die 20. Generation ganz aus den Mischkulturen zu verschwinden. Die Gestalt dieser Bakterien war nadelförmig, d. h. spindelförmig gerade, mit zugespitzten Enden, während der mittlere Teil etwas gekrümmt erschien. Auch in Mischkulturen von Spirochaeta dentium hat Shmamine nadelförmige Bakterien gesehen, die an Größe den Zahnspirochäten entsprechen. Diese nadelförmigen Bakterien konnte er rein züchten. Während sie in der ersten Generation der Reinkultur die oben beschriebene Form hatten, sah er in der zweiten Generation eine überraschende Veränderung, nämlich zahlreiche Exemplare, die Übergangsformen zu den Spirochäten darstellten. Einige zeigten ausgesprochenen Refringenstypus. Die gleiche Zeitdauer ihres Wachstums wie die der Spirochäten, das gleiche Aussehen der Kolonie, die Analogie in der Färbbarkeit, die auffallende Formveränderung von der ersten zur zweiten Generation, das Verschwinden dieser Bakterien bei Anwesenheit der Spirochäten in den späteren Generationen der Mischkultur, dies alles sind die Gründe, die Shmamine zu der Annahme veranlassen, daß diese Bakterien Entwicklungsformen der Spirochäten darstellen.

8. Vermehrung der Spirochäten durch Sporenbildung. J. Groß beobachtete bei Saprospira grandis Sporenbildung, die mit einer Verdickung der Zellmembran und gleichzeitiger Kondensierung des Zellinhaltes einherging, wodurch der ganze Faden beträchtlich dünner erschien. Durch Einschnürung an ihren Grenzen separierten sich die Zellen noch mehr, und schließlich zerfiel die ganze Saprospira in so viel kurze zylindrische Sporen, wie

sie Zellen besaß. Den analogen Vorgang fand Groß bei Cristispira tapetos. Bei Spironema Duttoni recurrens, gallinarum, balbiani, anodonatae und sobers sah Fantham im Gegensatz dazu eine Anzahl kleiner runder oder ovaler Körperchen im Periplast liegen, die sich von den Spirochäten loslösten und frei wurden. Diese winzigen Körperchen wurden jedoch in der Krisis gebildet und stellen deshalb nach Fantham keine wichtige Phase in der Lebensgeschichte der Spirochäten dar. Dagegen sollen beim Passieren der Darmwand der Wirtstiere kokkoide Körperchen, Sporen oder Granula entstehen, die später zu jungen Spirochäten auswachsen. Der von Fantham geschilderte Vorgang erscheint nach Groß dermaßen unwahrscheinlich, daß die Figuren, welche die Sporenbildung illustrieren sollen, nicht hinreichen, um die Darstellung diskutabel zu machen. Einen ähnlichen Vorgang hat Bosanquet bei Cristispira anodonatae geschildert; jedoch erscheinen die Sporen in seinen Abbildungen so eigentümlich gestaltet, daß sie nach Groß den Eindruck von Fremdkörpern machen. Auch Balfour und Leishmann haben nach der Darstellung von Groß und Swellengrebel sporenähnliche Entwicklungsstadien beschrieben. Da es mir nicht möglich war, die Originalarbeit zu erhalten, gebe ich die Mitteilungen Swellengrebels wörtlich wieder: „Intrakorpuskuläre Stadien von S. marchouxi (sive S. gallinarum) sind von Balfour (1909) beschrieben worden. Die Spirochäten werden aufgerollt und fallen in Körnchen auseinander. Sambon meint, dies sei eine Art Schizogonie. In Anbetracht der Bilder, die bei der Phagocytose auftreten, scheint es mir aber durchaus nicht bewiesen, daß man es hier mit einem Stadium der normalen Entwicklungsreihe zu tun hat. Alle Beachtung verdienen die genauen Untersuchungen Leishmans (1909). Koch (1905) hatte schon vor ihm gefunden, daß S. duttoni in der übertragenden Zecke (Ornithodoros moubata) lange Zeit am Leben bleibt und in den Ovarien in großen Knäueln zusammengepackt gefunden wird. Es war aber auffallend, daß Zecken längere Zeit die Infektionsfähigkeit latent beibehielten, ohne daß Spirochäten aufzufinden waren. Borrel und Marchoux (1905) fanden es möglich, Zecken drei Monate bei niedriger Temperatur aufzubewahren, ohne daß die Tiere imstande waren, die Infektion zu übertragen; wenn man sie jedoch nachher wieder bei 35° hielt, wurden sie aufs neue infektiös. Leishman konnte diese Beobachtungen bestätigen und fand in den bei höherer Temperatur aufgestellten Zecken wiederum Spirochäten, die jedoch kürzer waren als die Blutspirochäten. In den infektiösen Zecken, die keine Spirochäten enthielten, fand er in den Organen, die sich bei der Inokulation als virushaltig erwiesen (Speicheldrüse, Gefäße von Malpighi usw.) eigentümliche runde Körnchen, die er als Entwicklungsformen der Spir. duttoni ansieht. Sie entstehen aus den Spirochäten durch die Bildung einer Anschwellung in der Mitte des Spirochätenleibes; in demselben bilden sich starke färbbare Körnchen, die frei werden; diese sind dann nachher in den infektiösen Organen zu finden. Hindle (1911) konnte diese Angaben teilweise bestätigen. Es ist bekannt [Dutton und Todd (1907), Möllers (1908)], daß die Zecken die Übertragungsfähigkeit bis zur dritten Generation beibehalten, selbst dann, wenn sie nach der einzigen infizierenden Mahlzeit immer auf gesunden Tieren gefüttert werden. Dieses zeigt wohl, daß man es in dem Zeckenleibe nicht mit einer einfachen Konservation, sondern mit einer richtigen Vermehrung der Spirochäten zu tun hat, und da man keine Spirochäten findet, muß man vor

der Hand wohl annehmen, daß die Leishmanschen Granula Entwicklungs- oder Ruhestadien der Spir. duttoni darstellen.

Doch wäre es auch möglich (in Anbetracht der Kochschen Befunde von echten Spirochäten in den Ovarien), daß sich in den infektiösen Organen immer nur eine kleine Anzahl gewöhnlicher Spirochäten vorfindet, die man bei der (recht schwierigen) Untersuchung der Organe der Zecke leicht übersehen könnte. Es ist hier ein Beispiel aus der Malariaforschung lehrreich; da meinte man auch besondere Entwicklungsstadien annehmen zu müssen, um die Latenzperioden und Rezidive zu erklären, bis Roß und Thompson (1911) zeigten, daß immer wenige Trophozoiten die Latenzperioden überleben und die Rezidive verursachen. So könnte es auch mit den Spirochäten im Zeckenkörper sein."

Schließlich hat W. H. Hoffmann bei seinen Studien an Kulturspirochäten, ebenso wie Noguchi, Beobachtungen gemacht, die er mit Sporenbildung in Zusammenhang zu bringen geneigt ist. Er glaubt, daß man die im Dunkelfeld und bei Giemsafärbung erkennbaren umschriebenen, scharf begrenzten, kugligen Anschwellungen am Ende oder an irgend einer Stelle des Leibes der Spirochaeta pallida als Hinweis auf das Vorhandensein einer Kammerung ansehen darf. Ganz besonders lehrreich scheint ihm auch eine Beobachtung, die für eine solche Gliederung, ja vielleicht auch gleichzeitig für eine Sporenbildung innerhalb der einzelnen Glieder bei der Spirochäte zu verwerten ist. Er untersuchte einmal eine alte Schaukultur von reingezüchteten Spirochäten, die er 1—2 Jahre zugeschmolzen aufbewahrt hatte, und die äußerlich das ganz eigentümliche hauchförmige Spirochätenwachstum auf das schönste erkennen ließ. Zu seiner Überraschung fand er aber in der ihm als unzweifelhaftes Spirochätenwachstum erscheinenden Trübung nicht mehr eine einzige Spirochäte, sondern nur noch eine ungeheure Menge von kleinsten, sehr regelmäßig gestalteten Körnchen von einem Durchmesser, wie er etwa dem Durchmesser einer Spirochäte entspricht. Er nahm an, daß es sich um einen körnigen Zerfall der Spirochäte handle. Einen Gedanken an Sporenbildung hatte er damals schon, zumal da ihm die freien, nach Giemsa stark färbbaren Körnchen zwischen den Spirochäten schon seit langem, auch schon bei seinen Untersuchungen der lebenden Spirochätenkulturen im Dunkelfeld aufgefallen waren. Durch Weiterimpfung gelang es ihm dagegen nicht, Spirochätenwachstum aus diesen Gebilden zu erzielen.

9. Befunde von Plasmakugeln. Es erscheint angebracht, an dieser Stelle der Befunde von Plasmakugeln zu gedenken, die fast von allen Autoren als eine Erscheinung der Plasmoptyse und Degeneration aufgefaßt worden sind. Sie sind, soweit ich die Literatur übersehe, mit den von Herxheimer, Berger u. a. beschriebenen endständigen und seitenständigen Körperchen identisch. So behauptet Schellack, daß man von dem, was sich im Körper der Spirochäten unter der Plasmahülle verbirgt, ein Bild erhalten kann, wenn man die Spirochäten zur Quellung bringt, also eine „Plasmoptyse" hervorruft. Dazu genügt ein längerer Aufenthalt in Kochsalzlösung. Alsdann sammelt sich nach Schellack der hervorgequollene Inhalt zu kleinen Kugeln an. Im Innern der Kugel läßt sich bei Giemsafärbung ein helles Plasma als Grundsubstanz erkennen, dem mehr oder minder große Körnchen in violettroter Chromatinfärbung eingelagert sind. Solche ähnlichen „Plasmaköpfe" sahen Obermeier, Erichsen und Heydenreich bei der Spirochaeta Obermeieri, v. Prowazek bei

der Spirochaeta buccalis, Schaudinn und v. Prowazek bei der Spirochaeta gallinarum, Mühlens bei Mundspirochäten, Perrin bei Spirochaeta Balbianii, Swellengrebel bei der Spirochaeta Balbianii und bei Spirochaeta buccalis. Von Prowazek teilte mit, daß es ihm nicht gelungen sei, den Vorgang der Plasmolyse bei den Spirochäten auszulösen, nämlich die Protoplasten von der zugehörigen Membran zu trennen. Manche Individuen erhielten bei diesen Versuchen in der Mitte des Körpers einen protoplasmatischen Kopf. Der Vollständigkeit halber wies v. Prowazek auf einen Befund hin, den er in gleicher Weise bei der Spirochaeta buccalis und refringens erhoben hat. Während ihrer Längsteilung hängen gegen das Ende der Krisis zu manchmal je zwei Spirochäten zusammen, die sich in Bezug auf ihre Breitenverhältnisse, wie aus den Zeichnungen zur Genüge hervorgeht, wesentlich voneinander unterscheiden. Im Anschluß an diese Stadien hat er ganz ähnliche Bilder beobachtet, nur daß aus dem dickeren Lebewesen das Plasma herausgetreten war und einen deutlich anhängenden Protoplasmakopf darstellte, an dem das dünnere Individuum nur wie ein Schatten hing. Von Prowazek ist nicht geneigt, hier eine plasmoptytische Erscheinung anzunehmen, sondern will vorsichtigerweise die Deutung dieser Befunde auf eine spätere Zeit, in der mehr entwicklungsgeschichtliches Beobachtungsmaterial über Spirochäten vorliegt, verschieben. Manchmal liegen zwei derartige Protoplasmaköpfe von zwei gleich großen Individuen nebeneinander oder verschmelzen zu einem einzigen Protoplasmaballen. Immerhin glaubt v. Prowazek schon jetzt die Behauptung aufstellen zu dürfen, daß die verschiedenen Protoplasmaköpfe und -Tropfen, die beobachtet wurden, keine bloßen Degenerationsprodukte sind, sondern besondere Ruhestadien darstellen, während welcher das Protoplasma mit dem Chromatininhalt eine innige Durchmengung und Verbindung erfährt, und denen vielleicht eigenartige Geschlechtsvorgänge vorangegangen sind.

10. Abnorme Wuchsformen an Spirochäten. Zahlreiche Autoren (Wechselmann und Löwenthal, Selenew, Berger, E. Hoffmann und Beer, Kraus und Prantschoff) beobachteten außer den klassischen Spirochäten körnige, deformierte Gebilde und bezeichnen diese Formen als Degenerationserscheinungen. Besonders bemerkenswert erscheinen mir die Befunde Sowades bei der Untersuchung der von ihm gezüchteten Spirochäten. Die nach Giemsa gefärbten Kulturspirochäten zeigten den charakteristischen rötlichen Farbton, der im Gegensatz zu dem mehr bläulichen Farbenton anderer Spirochäten von differentialdiagnostischer Bedeutung ist. Während im lebenden Präparat vorwiegend die gerade gerichteten Exemplare zur Beobachtung gelangen, finden sich im gefärbten Ausstrich die kühnsten Formen. Sowade hat dieselben Präparate, die er im Dunkelfeld beobachtet hatte, nachträglich nach Giemsa gefärbt und war oft erstaunt, daß er sonderbar aussehende Gebilde fand, die er „lebend“ nicht gesehen hatte. Ganz abgesehen von allen nur denkbaren Verbiegungen und Verschlingungen waren bisweilen manche Exemplare ganz regelwidrig flach gewunden und selbst in wenig gekrümmte, fast gradlinige Fäden (formes rectilignes) verwandelt; allerdings zeigten auch diese den für die Pallida charakteristischen rötlichen Farbton. An den Spirochäten finden sich bisweilen knötchen- oder spindelförmige, gut und gleichmäßig

gefärbte Verdickungen, die entweder irgendwo im Verlauf oder an einem Ende sitzen. Auch im Dunkelfeld sah Sowade derartige „Auftreibungen". Wohl zu unterscheiden davon sind größere und ungleichmäßig gefärbte, kugelige Stellen im Körper der Pallida, die wahrscheinlich Aufrollungen oder Schleifenbildungen entsprechen.

Wir kommen jetzt zur Besprechung der Arbeiten derjenigen Autoren, die angeblich einen vollkommen in sich abgeschlossenen Entwicklungszyklus entdeckt und es versucht haben, eine Ordnung in die bisher recht widerspruchsvollen Angaben über den feineren Bau der Spirochäten zu bringen.

11. Ablauf des Entwicklungszyklus nach Krysztalowicz und Siedlecki, Roß und Mc Donagh. Krysztalowicz und Siedlecki konnten feststellen, daß das Treponema pallidum sich an dem fadenförmigen, immer zugespitzten Körper erkennen läßt. In dem weniger gewundenen Teil der verkürzten und verdickten Spirochäte entdeckten sie den Kern der Spirochäte, der jedoch nicht als kompaktes, sondern wegen der Armut an Chromatin als vakuolenartiges Gebilde erscheint. Das Chromatin ist im Karyosom angehäuft, das von den genannten Forschern an einem Ende des freien Raumes in Gestalt von kleinen Körperchen gefunden wurde. Auf Grund dieser Befunde zählen die Autoren die Spirochäten zu den Trypanosomen. Sie erkannten ferner, daß die Spirochaeta pallida neben der ungeschlechtlichen Vermehrung durch Längsteilung auch einen geschlechtlichen Fortpflanzungsmodus aufweist. Sie sahen Übergangsformen von Spirochäten zu Trypanosomen, nämlich kürzere, dickere, mit Kernen versehene Gebilde, die sie als Makrogameten bezeichneten, und kleine Gebilde, die den männlichen Zellen, den Mikrogameten, entsprachen. Sogar die Konjugation dieser Trypanosomenindividuen konnte festgestellt werden, so daß ein geschlossener Entwicklungszyklus der Spirochäte von Krystalowicz und Siedlecki gefunden worden ist. In einer späteren Arbeit haben die Autoren nach E. Hoffmann diese Ansicht nicht mehr in vollem Umfange aufrecht erhalten; sie unterscheiden aber jedenfalls zwei Typen der Spirochaeta pallida, nämlich eine „Forme hélicoide", welche regelmäßig spiralig gewunden ist und die bereits erwähnten hellen — als Achromatinanhäufungen — gedeuteten Lücken zeigt, und eine „Forme ramollie", welche durch eine unregelmäßige Verteilung der Kernsubstanz ausgezeichnet und wie zerknittert ist. Aus der Forme hélicoide sollen durch teilweise Einrollung ringförmige Ruheformen entstehen, während aus den Formes ramollies kompakte stäbchenartige Gebilde, die als Depressionsstadien gedeutet werden, hervorgehen. Die Angaben der genannten Autoren wurden nicht nur nicht bestätigt, sondern von Schellack, Groß u. a. für gänzlich unbewiesen und haltlos erklärt.

Großes Aufsehen erregten die Befunde von Roß. Er arbeitete mit der „Jelly-Methode". Ein Tropfen einer nach bestimmten Angaben zusammengesetzten und mit Unnas polychromem Methylenblau gefärbten Agarlösung kommt auf den Objektträger; auf diese Schicht wird das Deckglas gelegt, das mit Blut aus der Tiefe eines Schankers beschickt ist. Nach 5 Minuten kann mikroskopiert werden. Mit Hilfe dieses Verfahrens fand Roß in den mononukleären Leukozyten Einschlüsse, die als Kurloffkörper bekannt sind und als Parasiten angesprochen werden. Diese bezeichnete er als „Lymphocytozoon cobayae". Sie erzeugen spirochätenartige Gebilde, die nach dem Platzen des

Parasiten frei werden, ins Blut übertreten und im Dunkelfeld leicht zu sehen sind. Die gleichen Mikroorganismen fand J. W. Cropper in den Samenblasen der Regenwürmer. Auch sie bilden Spirochäten, die im Dunkelfeld in der Samenflüssigkeit nachgewiesen werden können. Diese Tatsachen veranlaßten Roß, nach ähnlichen Gebilden bei den Trägern der Syphilis zu fahnden. Bei 143 Syphilitikern fand er im Schanker, in Drüsen und in Roseolen, und zwar im Plasma der mononukleären Leukozyten, Einschlüsse, die von einem chromatinhaltigen Zellwall umgeben waren. Der Parasit weist ein kupferfarbenes Cytoplasma, tief gefärbte Granula und zunächst ein farbloses, später ein malvenfarbenes Chromatin auf. Außerdem zeigen sich runde oder birnenförmige Körper gleicher Art zwischen den roten Blutkörperchen, die als die primären Parasiten angesehen werden. Diese kleinen, extrazellulären, runden und birnenförmigen Körper encystieren sich in Leukozyten, epithelialen und anderen Zellen, wobei das Chromatin Teilungen eingeht. Aus der Chromatinmasse entstehen noch innerhalb der Gastzelle kleine purpurgefärbte, der Spirochaeta pallida ähnliche Schwänze, die den bei den Meerschweinchen und Regenwürmern beobachteten spirochätenähnlichen Körpern gleichen. Diese Elemente spricht Roß als Mikrogameten oder männliche Zellen an, im Gegensatz zu den kleinen runden oder birnenförmigen Körpern, welche die weiblichen Zellen oder Makrogameten sein sollen. Er vermutet ferner, daß die großen, mastzellenartigen Gebilde, die sich von den Mastzellen durch ihre Kernlosigkeit unterscheiden und mit Chromatingranulis vollgepfropft sind, die befruchteten Parasiten darstellen. So verläuft der Entwicklungszyklus der Spirochäten nach Roß. S. R. Moolgakar, Herbert Herry und E. Jennings bestätigen seine Befunde. In ähnlichen Bahnen bewegen sich die Gedankengänge Mc Donaghs. Er ging von der Erwägung aus, daß die Spirochaeta pallida nicht die einzige Ursache aller Erscheinungen der Syphilis sein könne. Da nun nach Mc Donagh jede Zelle eine bedeutende Funktion zu erfüllen hat, so kann die Spirochäte nur der Vermehrung dienen, zumal wenn man ihre Ähnlichkeit mit Spermatozoen in Betracht zieht.

Zum besseren Verständnis und wegen der Wichtigkeit seiner Befunde führe ich den Autor wörtlich an:

„Eine Schilderung des Lebenszyklus des Organismus der Syphilis, wie sie sich mir aufgedrängt, gibt ohne weiteres die Lösung aller der mit dieser Krankheit verbundenen schwierigen Probleme und erledigt somit die Diskussion der vielen Wofürs und Warums derselben. Nach meiner Anschauung besteht die Infektionskraft der Syphilis aus einem kleinen, kreis- oder etwa renalförmig gebildeten Körper, der mit Leichtigkeit in jedem Schanker gefunden werden kann, und zwar sowohl im Blute der eine wunde Stelle umgebenden gesunden Haut, als auch während des Stadiums der gesamten Infektion im allgemeinen Blutlaufe. Der Sporozoit ist von aktiver Beweglichkeit, und nachdem er für einige Zeit frei und unabhängig herumgewandert ist, nimmt er eine intrazelluläre Form an und betritt eine Bindegewebszelle, in der er bedeutenden Veränderungen unterliegt, die sich sehr einfach unter zwei Rubriken beschreiben lassen.

1. Der Sporozoit vergrößert sich zusehends und gibt — vermittels eines Okulierungsprozesses — Veranlassung zur Entstehung verschie-

dener Körper, die sich später in männliche und weibliche Elemente sondern, wobei sich die Zelle allmählich zu einem Sacke ausbildet, da das gesamte Reservematerial von den Merozoiten aufgesaugt worden ist, und — obwohl degeneriert — bleibt der Nukleus noch immer bestehen und verschwindet erst, sobald der Sack sich auflöst und dabei die männlichen und weiblichen Merozoiten entläßt. Nicht alle in dieser Weise gebildeten Körper sind geschlechtlich unterscheidbar, denn es gibt einige, die mit den sexuellen Merozoiten frei werden, die aber wahrscheinlich imstande sind, den Zyklus von neuem zu beginnen, indem sie eine frische Bindegewebszelle aufsuchen.

2. Der Sporozoit nimmt an Größe zu, nicht aber in denselben Dimensionen wie im vorstehend beschriebenen Falle. Nachdem er eine gewisse Größe erlangt, zerteilt er sich in zwei, und diese wieder in vier Körper. Diese vier Teile bilden — nach einem Prozesse weiterer Subdivision — einen Ring und verziehen sich so zur Peripherie des Körpers, wo es den Anschein erweckt, als sei der ganze Ring ringsum von Steinchen besetzt. Nunmehr ist die Wirtzelle fast ganz degeneriert, und man könnte annehmen, daß der Parasit extrazellulär geworden, während das in Wirklichkeit nur geschieht, wenn die Wirtzelle überhaupt nicht mehr vorhanden ist. In der Mitte und um den Ring herum treten dunkelfarbige Körperchen auf, bis das Bild einer perfekten Sporozyste gegeben ist. Dies ist zweifellos das wahre asexuelle Stadium, und die beiden hier beschriebenen Stadien repräsentieren die Schizogonie.

Die asexuelle Sporozyste unterscheidet sich von der sexuellen in zwei Dingen, wie sich aus dem Studium von Schnitten klar ergibt: erstens enthält die asexuelle Sporozyste sehr häufig eine kleine oder Tochter-Sporozyste, und zweitens sind die Sporen in der ersteren feiner und kleiner als in der letzteren. Die sexuellen Entwicklungen gestalten sich wie folgt! das Maskuline, ein rundlich oder oval geformter Körper nähert sich und betritt einen großen mononukleären Leukozyten, und es werden drei birnenförmige Körper in seinem Innern unterscheidbar. Der maskuline Gametozyt gewinnt mehr und mehr an Gestalt, bis schließlich eine Spirale gebildet ist. In einigen dieser Spiralen sind dunkelfarbige Strukturen zu beobachten, die unzweifelhaft mit den schon erwähnten birnförmigen Körpern korrespondieren. Von dieser Masse zweigen sich nun Spirochäten ab, wie die Speichen eines Rades von seiner Achse."

Mc Donagh beobachtete in vielen in vivo gefärbten Exemplaren streptokokkenähnliche Ketten und aus diesen hervorgehende, freien Kokken ähnliche Körper. Bei sorgfältiger Prüfung ließ sich feststellen, daß jeder kokkenähnliche Körper aus einem deutlichen Ringe besteht, der in seinem Innern zwei übereinanderliegende tieffarbige Stäbchen beherbergt, so daß der Eindruck eines Diplokokkus erweckt wird. Diese kokkenähnlichen Körper sind beweglich, und ihre Gestalt ist bei der Untersuchung im Dunkelfeld klar erkennbar.

„Der weibliche Gametozyt ist ein zirkel- oder ovalförmiger Körper, der extrazellig verbleibt und daran zu erkennen ist, daß er — bei der Färbung in vivo — mit Ausnahme eines mattfarbigen chromatischen Netzwerkes am oberen Ende und ein oder zwei tieffarbigen Linien resp. Punkten am unteren Ende, keine Farbe annimmt. In Schnitten mit Pyronin und Methylgrün gefärbt, zeigt der Hintergrund ein schwaches Rosarot und das chromatische Netzwerk ein tiefes Rot und erscheint dabei als mehr oder weniger halbmondförmige und rundliche

Masse. Diese halbmondförmige Gestalt tritt mehr bei Ausstrichen auf, die mit Giemsa gefärbt sind. Der weibliche Gametozyt gewinnt allmählich an Gestalt, bis er so groß wie ein rotes Blutkörperchen geworden, und die Punkte an seinem unteren Ende, die sehr beweglich und wahrscheinlich die Blepharoblasten sind, die Zellen verlassen haben, und das chromatische Netzwerk bedeutend klarer in der Mitte der Zelle hervortritt, welch zentrales Auftreten auch die homogene Färbung der ganzen Zelle in Giemsa-Präparaten erklärt. Eine derartige Zelle ist der weibliche, für die Befruchtung reife Gamet.

Den Akt der Befruchtung zu beobachten, hatte ich außergewöhnlich günstige Gelegenheit; er spielte sich wie folgt ab: Die weibliche Zelle wies am oberen Ende links einen tieffarbigen, rundstückähnlichen Körper auf, während am rechten unteren Ende eine Spirochaeta pallida eingedrungen und zwei andere Spirochäten dicht daneben gelegen waren. Das ganze befand sich in aktiver Bewegung. Bald verschwanden die beiden Spirochäten, der rundstückähnlich geformte Körper ward mehr und mehr extrazellig, bis er schließlich ganz frei wurde, weshalb ich annehme, daß der rundstückähnliche Körper der ausgestossene Polarkörper sein muß; das chromatische Netzwerk färbte sich tiefer und verzog sich gegen das obere Ende, wohingegen die Spirochaeta pallida, die eingedrungen war, mehr oder weniger dunkelfarbig und zum linienförmigen Körper am unteren Ende wurde. Das chromatische Netzwerk befand sich nun völlig am oberen Ende und zwar zur Hälfte zu einer homogenen dunkel gefärbten Masse geworden, während die gesamte Zelle eine rosarote Farbe angenommen hatte. Plötzlich kam die Zelle — inmitten dieses Befruchtungsprozesses — zu einem Stillstande. Bei ein wenig sorgfältigerer Beobachtung entdeckte ich, daß das männliche Element mit dem weiblichen durch zarte, dunkelfarbige Litzen in Verbindung trat. Diese Litzen schienen dann kürzer zu werden und auf diese Weise das männliche Element in das weibliche hineinzuziehen. Im nächsten Stadium war kein maskulines Element sichtbar, nur befanden sich im weiblichen tiefdunkle Punkte, die ohne Zweifel das erstere repräsentierten.

Das Ganze der chromatischen Netzbildung transformierte sich schließlich in eine sehr dunkelfarbige Masse, deren einer Teil der Peripherie der Zelle anhaftete; eine solche Zelle ist unzweifelhaft die Zygote. Die befruchteten Feminini oder Zygoten sind von den Gametozyten daran zu unterscheiden, daß bei den ersteren der Hintergrund der Zelle farbig ist, wohingegen die letzteren klar bleiben. Eine Zeitlang glaubte ich, daß Feminini sich durch einen Divisionsprozeß — Parthenogenesis — vervielfältigen könnten, da ich größere ovalförmige Körper mit einem verlängerten chromatischen Netzwerke auf jeder Seite, die sich ganz deutlich voneinander unterschieden, beobachtet hatte; eine Division vollzieht sich alsdann, durch die zwei weibliche Gameten geformt werden, doch sind in diesen Körpern keine Blepharoblasten zu sehen. Ich halte es jedoch sehr wohl für möglich, daß, was ich für Parthenogenesis angesehen, in Wirklichkeit die mitotische Division einer Plasmazelle gewesen ist, besonders da bei der Färbungsmethode mit Boraxmethylenblau in vivo einige Stadien in der Plasmazellenformation eine starke Ähnlichkeit mit den weiblichen Körpern aufweisen.

Die Zygote geht Division und Subdivision ein, bis sich schließlich die Sporoblasten gebildet haben, die wiederum durch einen weiteren Divisions-

und Subdivisionsprozeß in loco Sporozoiten veranlassen mögen, oder es kann auch vorkommen, daß einige Sporoblasten den Ookineten verlassen und sich außerhalb der Zelle entwickeln. Dies erklärt die nicht selten sichtbaren kleinen Sporozysten.

Die Zygote kann manchmal, wenn in vivo gefärbt, mit roten, ihren Kern ausstoßenden Blutkörperchen verwechselt werden, da ich nicht selten kernhaltige rote Blutkörperchen in syphilitischen Lymphdrüsen gefunden habe. Die Keimzysten können gelegentlich auch mit in der Entwicklung begriffenen granulierten Leukozyten verwechselt werden, doch sowohl Färbung, Bewegung, als auch die Größe der Granula dienen schnell genug zum richtigen Erkennen, weiter noch, daß die Sporozysten keine Kerne aufweisen. Ebenso ist es möglich, die jungen weiblichen Gametozyten für die entwickelten mononukleären Leukozyten zu halten, die letzteren haben aber kein chromatisches Netzwerk, und die dunkelfarbigen Massen, aus denen sie bestehen, befinden sich fast immer in der Peripherie der Zelle selbst, wodurch eine oder mehrere dieser Massen halbmondförmig gestaltet zu sein scheinen. Die vollentwickelten weiblichen Gametozyten können mit den roten Blutkörperchen, die ein pseudochromatisches Netzwerk aufweisen, verwechselt werden; sie sind zu unterscheiden, daß bei den letzteren der Hintergrund der Zelle farbig ist, das pseudochromatische Netzwerk keine definitive Form zeigt und oft mit dunkelfarbigen Granulationen punktiert ist. Die einzige andere Schwierigkeit, der man begegnen könnte, ist die schwache Ähnlichkeit zwischen gewissen endothelialen Zellen und solchen bindegewebigen Zellen, welche die syphilitischen Körper bergen. Die Massen innerhalb der endothelialen Zellen sind protoplasmaartig, sie sind in keiner bestimmten Weise im Innern der Zelle arrangiert, und sie besitzen nicht immer eine definitive Form, wohingegen die syphilitischen Körper in einem Teil der Zelle eingekapselt sind, und jeder Körper seine eigene charakteristische Form aufweist. Nur in Giemsa gefärbten Exemplaren und in Schnitten kann eine derartige Schwierigkeit begegnen. Im ersten Falle sollten Körper nur dann als parasitisch angesehen werden, wenn sie einen Hintergrund haben, der — wie im Falle meiner Exemplare — fast der Farbe von roten Blutkörperchen gleicht. Bei Schnitten ist die Unterscheidung noch bedeutend leichter. Die endothelialen Massen färben sich blendend transparentrot (Pyronin) und sehen aus, als hätten sie nicht den geringsten Gehalt von Farbe in sich, das Zentrum ist gewöhnlich klar, oder — besser gesagt — die Peripherie ist der am tiefsten gefärbte Teil; außerdem färbt sich ein Teil der Massen mit einem brillanten Grün (Methylgrün), das allein bezeugt, daß sie nicht parasitisch sind. Die syphilitischen Körper sind von rosaroter Farbe mit rotem Hintergrund, und der nukleäre Teil ist meistens nahe dem Pole situiert, ist exzentrisch plaziert und außergewöhnlich dunkel gefärbt; viele sind von einem klaren Ringe oder Hals umgeben. Die Endothelialkörper sind zweifellos sich entwickelnde Lymphozyten.

Die gesamte Lebenshistorie des syphilitischen Schmarotzers kann — alle Erwartungen übertreffend — in einem Schnitt, entweder von der das primäre Geschwür dränierenden lymphatischen Drüse oder im primären Geschwür selbst verfolgt werden, wenn sie während des Stadiums allgemeiner Infektion entfernt und mit Pyronin und Methylgrün gefärbt sind. In vielen Schnitten von Schankern und Hautläsionen sind die Knäuel deutlich erkennbar. Neuer-

dings habe ich versucht, Ausstriche mit Giemsa zu färben, nachdem sie im feuchten Zustande fixiert waren, darauf erst eine heiße, dann eine kalte alkoholische Lösung von Ätzsublimat erhalten hatten und schließlich vor der Färbung mit Lugolscher Lösung und Natrium-Thiosulfat behandelt waren. Diese Methode ist unzweifelhaft besser als die alte, aber umständlicher und kann somit — vom praktischen Standpunkte aus — nicht an die Färbemethode mit Boraxmethylenblau in vivo heranreichen. Es muß in Betracht gezogen werden, daß der Eindruck, den diese Körper erwecken, davon abhängt, wie sie gefärbt sind.

Gestützt auf diese Beschreibung der Lebenshistorie des Organismus der Syphilis glaube ich berechtigt zu sein, ihn in die Klasse der Sporozoen und innerhalb dieser in die Unterklasse der Telosporidien einzureihen, da die Sporen erst am Schlusse des Zyklus entstehen. Die Ordnung ist unzweifelhaft die der Kokzidien, und die geeignetste Spezies Leukozytozoon, weshalb ein angenommener Name für den syphilitischen Parasiten sein würde: Leucocytozoon syphilidis."

12. Stellung im System. Nach Schaudinn sind die Spirochäten (s. S. 20) den Protozoen zuzurechnen und besitzen eine nahe Verwandtschaft mit den Trypanosomen. Es stellte sich zwar heraus, daß die von Schaudinn zum Vergleich mit der Pallida herangezogene Spirochaeta Ziemanni keine echte Spirochäte war, sondern eine Trypanosomenart, die während des Ablaufes ihrer Entwicklung spirochätenähnliche Gestalt annehmen kann. Trotzdem hielt Schaudinn an seinem Standpunkte fest, der von E. Hoffmann, Hartmann, Keysselitz, Herxheimer, v. Prowazek, Gonder u. a. geteilt wurde. Krysztalowicz und Siedlecki schlagen ihre Einordnung unter die Mastigophoren als Spiroflagellaten vor. Robert Koch, Laveran, Metschnikoff, Sobernheim, Groß, Levaditi, Thesing, Novy und Knapp, Oppenheimer, C. Fränkel, Pappenheimer, Borrel, W. H. Hoffmann, Schuberg, O. Ranke, Rille und zahlreiche andere Autoren betonen, daß die Spirochäten die Eigenschaften echter Bakterien besitzen, und daß für ihre Zugehörigkeit zu den Trypanosomen jeder sichere Beweis fehlt. Nach Doflein sind die Spirochäten im Gegensatz zu den Spirillen nicht plasmolysierbar. Der Mangel einer Membran, der die Spirochäten von den Spirillen unterscheidet, trennt sie gleichfalls von der Mehrzahl der genauer studierten Bakterien. Die Gesamtheit der Tatsachen berechtigt uns nach Doflein im gegenwärtigen Momente nicht, die Spirochäten einer der bekannten Protozoengruppen einzugliedern. So sehr sie sich auch in vielen Punkten ihrer Organisation den Flagellaten nähern, in ihrem Zellbau weichen sie von diesen ab und gleichen den Bakterien. Doflein kommt zu dem Schluß, daß die Spirochäten sich in ihrem Zellbau am engsten den Bakterien und Cyanophyceen, also Organismen von monerenähnlichem Bau anschließen. Unter ihnen bilden sie eine Gruppe, welche hinsichtlich mancher Eigenschaften die engsten Beziehungen zu den Protozoen besitzt. Keinesfalls haben wir ein Recht, sie als echte Flagellaten zu bezeichnen oder sie den Trypanosomen zuzurechnen. J. Groß zeigte, daß das Genus Spirochaeta Ehrenberg im bisherigen Umfange nicht aufrecht erhalten werden kann. Ehrenbergs Gattungsname muß auf die große freilebende Spirochaeta

plicatilis und einige nah verwandte Spezies beschränkt werden. Für die Muschelspirochäten führt Groß das neue Genus Cristispiren ein, für die pathogenen Spirochäten den Namen Spironema und vereinigt sie mit den Cristispiren zu der neuen Familie der Spironemaceen. Diese beiden sind ganz scharf unterschieden von den echten Spirochäten, für die ein nackter, stark flexibler Protoplasmakörper eigentümlich ist, der von einem geraden, elastischen Achsenfaden durchzogen wird und außerdem regelmäßig gestaltete Volutinkörper enthält. Das Charakteristische für die Spironemaceen ist die Gliederung des Körpers in eine Reihe hintereinander gelegener Kammern, die wahrscheinlich als einzelne Kammern anzusehen sind, so daß diese Lebewesen dann nicht einzellig, sondern vielzellig sind, womit sie den Algen näher gerückt werden, wie ja auch schon einige andere Hinweise für eine Beziehung zu dieser Gruppe erbracht sind. W. H. Hoffmann fand nun im Dunkelfeld und bei Giemsafärbung umschriebene, scharf begrenzte, kugelige Anschwellungen am Ende oder an einer Stelle des Leibes und faßt diese als einen Hinweis für das Vorhandensein einer Kammerung auf. Nach Schellack ist die Spirochäte den Bakterien gegenüber durch eine faserige Hülle (fibrillären Periplast) ausgezeichnet; trotzdem sieht er keine Möglichkeit, sie zu den Flagellaten zu rechnen, da nach seinen Untersuchungen undulierende Membran und Längsteilung fehlen; er weist auf ihre Beziehung zu den Schizophyceen hin. Die beiden Gründe der Übereinstimmung der Querteilung und des Zentralkörpers der Bakterien und Spirochäten würden notwendig sein, um die Verwandtschaft beider Gruppen zu beweisen; aber sie sind durchaus nicht hinreichend; denn beide kommen auch bei einzelligen Schizophyceen vor. Diese sind den Bakterien bedeutend näher verwandt, als andere Protozoen. Gegen die Bakteriennatur spricht das Vorhandensein eines fibrillären Periplasts oder, anders ausgedrückt, eines selbständigen flexiblen Körpers.

Nach seinen Untersuchungen über die vergleichende Cytologie der Spirochäten und Spirillen kam Swellengrebel zu dem Ergebnis, daß zwischen beiden auf Grund ihrer inneren Struktur eine nähere Beziehung vorhanden sein muß. Er hat Plasmolyse bei Spirochaeta Balbianii und buccalis beobachtet. Diese Mikroorganismen weisen in ihrem Innern eine oder mehrere Unterbrechungen der Plasmasäule auf, die sich als hellere Stellen darbieten, ganz analog der Plasmolyse der Bakterien. Hölling hat diese Plasmakugeln für Entwicklungsstadien angesehen. Swellengrebel steht auf dem Standpunkt, daß die Spirochaeta Balbianii und anodonatae in ihrer Plasma-Chromatinstruktur genau mit den Spirillen und auch mit anderen echten Bakterien übereinstimmen. Die innere Struktur besteht nicht aus Chromatinfäden, sondern aus Volutin. Robertson glaubt nämlich, bei Trypanosoma brucei Stadien einer spiraligen Verteilung des Chromatins durch die ganze Zelle aufgefunden zu haben, und hat darin eine Übereinstimmung mit den Chromatinstrukturen von Spirochaeta Balbianii gesehen. Swellengrebel konnte aber nachweisen, daß diese Chromatinfäden gar nicht aus Chromatin, sondern aus Volutin bestehen, so daß diese Übereinstimmung hinfällig wird. Die innere Struktur der Spirochäten zeigte also, soweit wir jetzt wissen, keine Übereinstimmung mit der der Trypanosomen. Nach seinen Untersuchungen scheint es Swellengrebel demnach am richtigsten, die Spirochäten als eine eigene Familie der Spirochaetaceae neben den Coccaceae und Spirillaceae den Bakterien einzureihen, jedoch

ausdrücklich zu betonen, daß sie mit den Protozoen „in corpore“ gewisse bedeutende Eigenschaften gemeinsam haben. Dabei ist aber zu bemerken, daß diese Eigenschaften nicht bedeutender sind als jene, welche die nitrifizierenden, die leuchtenden, die schwefel- oder eisenbildenden Bakterien von den übrigen Bakterien trennen. Bei dieser Auffassung bekommt nach Swellengrebel die Gruppe der Bakterien eine große systematische Bedeutung als zentrale Gruppe. Der Bau der Eisenbakterien und Beggiatoen deutet auf Verwandtschaftsbeziehungen mit den Cyanophyceen hin. Einige Autoren (Artur Meyer, 1899) vertreten die Ansicht, daß die Sporenbildung auf Beziehungen mit den Saccharomyceten hinweist, während endlich die Spirochaetaceen das bindende Glied mit den Protozoen darstellen. Damit nähert sich die Auffassung Swellengrebels wieder der früher schon von F. Cohn, Hüppe, Alfred Fischer, Migula, Engler, Prandtler ausgesprochenen Meinung, daß die Spirochäten der Familie der Spirillaceen zuzurechnen und mit den Vibrionen und Spirillen als Schraubenbakterien zu bezeichnen sind. Der Unterschied soll darin liegen, daß den Spirillen ebenso wie den Bakterien eine feste, starke Zellmembran zukommt, die den Spirochäten fehlt.

Schließlich hat Levaditi nach der Darstellung E. Hoffmanns im Handbuche der Geschlechtskrankheiten (II. Bd. 1912) die Spirochäten zu den pflanzlichen Mikroorganismen gestellt und die folgende provisorische Einteilung gegeben:

Familie der Spirillaceen (Migula).

1. Unterfamilie der Spirillaceen (Swellengrebel). Nicht flexibel.
   A. Gattung Spirillum.
   B. Gattung Vibrio.
2. Unterfamilie der Spirochaetaceen. Spiralig flexibel, umgeben von Periplasthülle, mit oder ohne geißelförmigen Anhang.
   A. Gattung Spirochaeta. Nicht präformierte Spirale; Verlust der spiraligen Form in der Ruhe:
      a) geißellos, mit undulierender Membran: Sp. Balbianii, „ plicatilis, „ anadonatae
      b) geißeltragend ohne undulierende Membran:
         - ein oder zwei Endgeißeln (Schaudinnia): Sp. buccalis, „ balanitidis, „ refringens
         - mit peritrischer Begeißelung: Sp. gallinarum, „ Duttoni, „ Obermeyeri (sehr wahrscheinlich)
   B. Gattung Treponema. Präformierte Spirale, keine sichtbare undulierende Membran:
      a) mit einer Geißel an einem Ende . . Sp. dentium
      b) mit einer Geißel an jedem Ende . . Treponema pallidum, „ framboesiae.

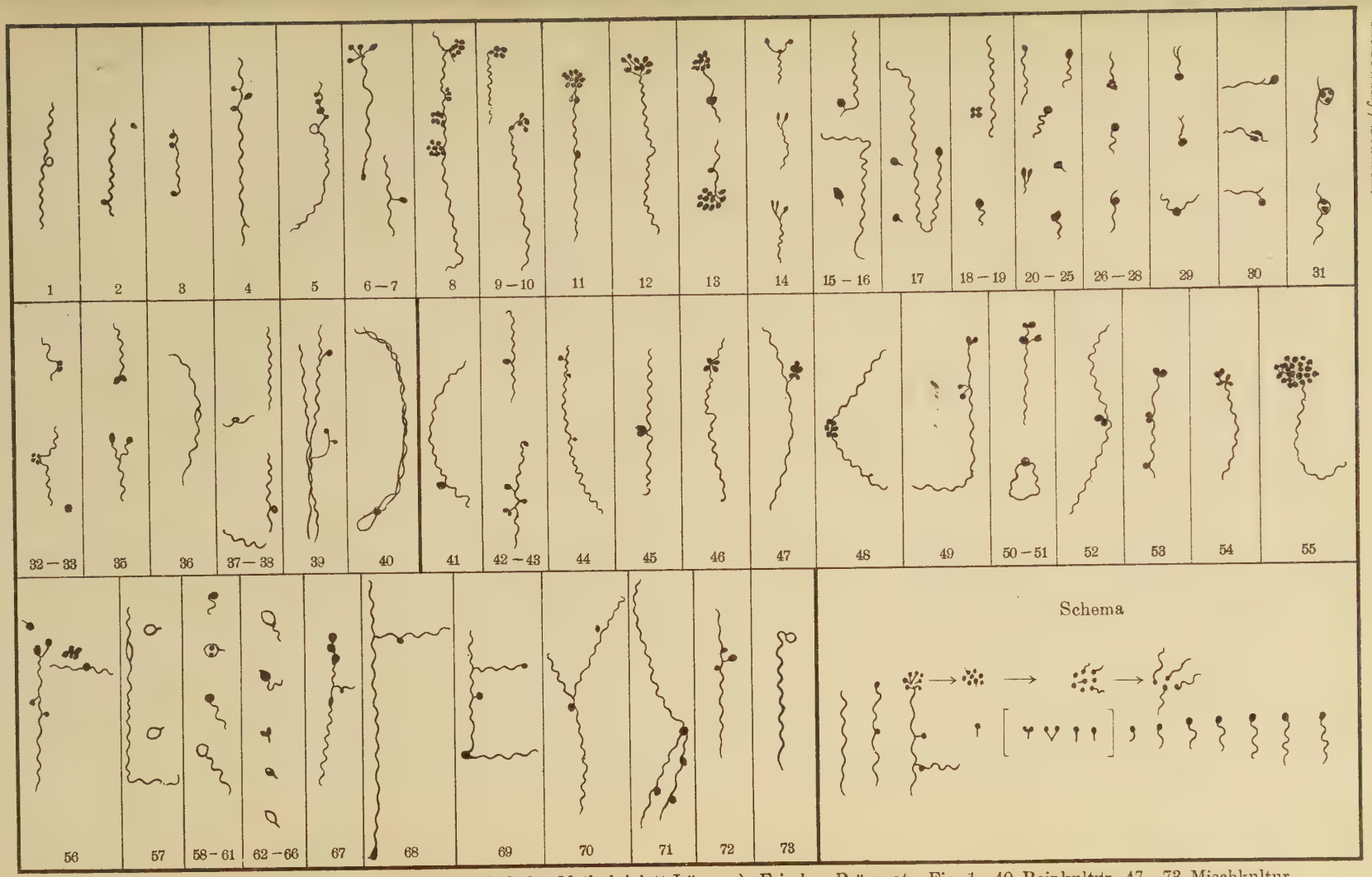
VII. Befunde an Kulturspirochäten.

[Tafel VI, VII, VIII, IX, XI, Fig. 40—61, Tafel XIII, Fig. 37.]

Die nachfolgenden Mitteilungen über meine Beobachtungen an Spirochäten beruhen auf der Durcharbeitung eines Materials von über 1000 Präparaten, die aus Mischkulturen, Reinkulturen, Primäraffekten, Balanitisfällen und aus dem Blute von mit Hühnerspirillen infizierten Reisvögeln hergestellt waren. Die Mischkulturen verdanke ich der Liebenswürdigkeit meines hochverehrten Lehrers, des Herrn Geheimrats Neisser, die Reinkulturen stammen von Herrn Kollegen Sowade in Halle, das Vogelspirillosematerial von Exzellenz Ehrlich und von dem kaiserlichen Reichsgesundheitsamt. Bezüglich allgemeiner Gesichtspunkte ergab sich, daß die Größe der Spirochäten in den verschiedenen Kulturen schwankte. Je reiner und intensiver ihr Wachstum und je lebhafter ihre Bewegungen im Dunkelfeld waren, um so größere Formen nahmen sie an. In solchen Kulturen konnten unsere Befunde an den Spirochäten besonders häufig erhoben werden. Ihr Nachweis hing offenbar von der Lebhaftigkeit des Wachstums der Spirochäten ab; denn in kümmerlichen Kulturen mit wenigen und kurzen Spirochäten waren sie zwar auch aufzufinden, kamen jedoch seltener zur Beobachtung. Die Form der Spirochäten entsprach in den Sowade'schen Reinkulturen dem Pallidatyp. In allen Kulturen fanden sich auch, entsprechend den Angaben von Sowade u. a., viele gestreckte Formen, wie sie Fouquet, Selenew, E. Hoffmann, Berger u. a., auch in Primäraffekten beobachtet und beschrieben haben. Sie gehören offenbar trotzdem dem Pallidatyp an, da bei Giemsafärbung stets der bekannte rötliche Farbton zutage trat. Ich kann nach eingehender Untersuchung der Spirochätenkulturen von Sowade erklären, daß sie, vom morphologischen Gesichtspunkt aus betrachtet, reine Pallidakulturen darstellen. Keinesfalls konnte ich mich davon überzeugen, daß noch eine andere Spirochätenart neben der Pallida wuchs. Die Kulturen wurden nach vitalen Methoden, (Boraxmethylenblau, Methyl-Methylenviolett, Neutralrot und ungefärbt im Dunkelfeld) und in fixierten Ausstrichpräparaten untersucht. In der Taf. VI sind die Ergebnisse aus zwei Reinkulturen und mehreren Mischkulturen dargestellt. Taf. VII enthält die Darstellung von Spirochäten aus einer dritten Reinkultur, Taf. XI, die meine Befunde an fixierten Präparaten wiedergibt, die einer vierten Reinkultur.

A. Ergebnisse bei der Untersuchung nach der vitalen Methyl-Methylenviolett-Methode [Tafel VI, VII].

1. Nachweis von Spirochätenknospen. Gelegentlich meiner ersten Veröffentlichungen über die Lebendfärbung der Spirochäten habe ich mitgeteilt, daß sich bei einer gewissen Anzahl von Spirochäten, jedoch nicht bei allen, ein ovales, blauviolettes Körperchen nachweisen ließ, das stets seitlich von der Mitte der Spirochäte lag, jedoch niemals in der Spirochäte selbst. Unter dem Eindruck der Schaudinn'schen Lehre glaubte ich damals, diese Körperchen als den Kern der Spirochäten bezeichnen zu müssen. Gleichzeitig war durch diesen Befund an lebenden Spirochäten bewiesen, daß hier keine Farbstoffniederschläge vorlagen, sondern Gebilde, die als dem Spirochätenleib zugehörig zu betrachten sind. Diese Körperchen habe ich in den Kulturen



Spirochaeta pallida. (Färbung mit wässeriger Methylen-Methylviolett-Lösung.) Frisches Präparat. Fig. 1—40 Reinkultur, 47—73 Mischkultur.

Königl. Univ.-Druck. H. Stürtz A. G., Würzburg.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

häufig wiedergefunden, und es hat sich gezeigt, daß sie den Ausgangspunkt für die Entwicklung der Spirochäten darstellen. Sie können an allen Stellen des Spirochätenleibes sitzen und stellen kleine, knopfförmige, ovale oder rundliche Gebilde dar, die dem Spirochätenleib angelagert sind und mit der Drehung der Spirochäte ihre Lage verändern. Werden sie durch Alkohol oder durch andere eiweißfällende Mittel in dem Augenblick fixiert, in dem sie bei der Drehung auf der Spirochäte liegen, so scheinen sie beim fixierten und darauf gefärbten Präparat im Spirochätenleib zu liegen. Die gleichen Körperchen, die in der Mitte oder an irgend einer Stelle der Spirochäte sitzen, sieht man häufig auch am Ende der Spirochäte (Taf. VI, Fig. 1, 2, 3, 4, 5, Taf. VII, Fig. 4, 15 usw.); sie sind mit den schon lange bekannten sogenannten Endkörperchen identisch, die zuerst von Krysztalowicz und Siedlecki, Berger u. a. beschrieben wurden. Ihre Form wird als kugel-, ring- und schleifenförmig bezeichnet. Es handelt sich bei unseren Beobachtungen weder um eine Aufrollung oder Krümmung des Endfadens, noch um eine Schleifenbildung (E. Hoffmann), sondern um solide, stark färbbare Körperchen, die durch ihr starkes Lichtbrechungsvermögen auffallen, solange sie noch ungefärbt sind.

Ich werde diese Gebilde in den folgenden Mitteilungen je nach ihrem Sitz als seiten- oder endständige Spirochätenknospen bezeichnen. Einige ließen eine feinere Innenstruktur erkennen, die aus einem zart gefärbten Protoplasma bestand, in das 2—4 dunkler gefärbte Punkte eingelagert waren (Taf. VI, Fig. 31, 33; Taf. VII, Fig. 13, 14).

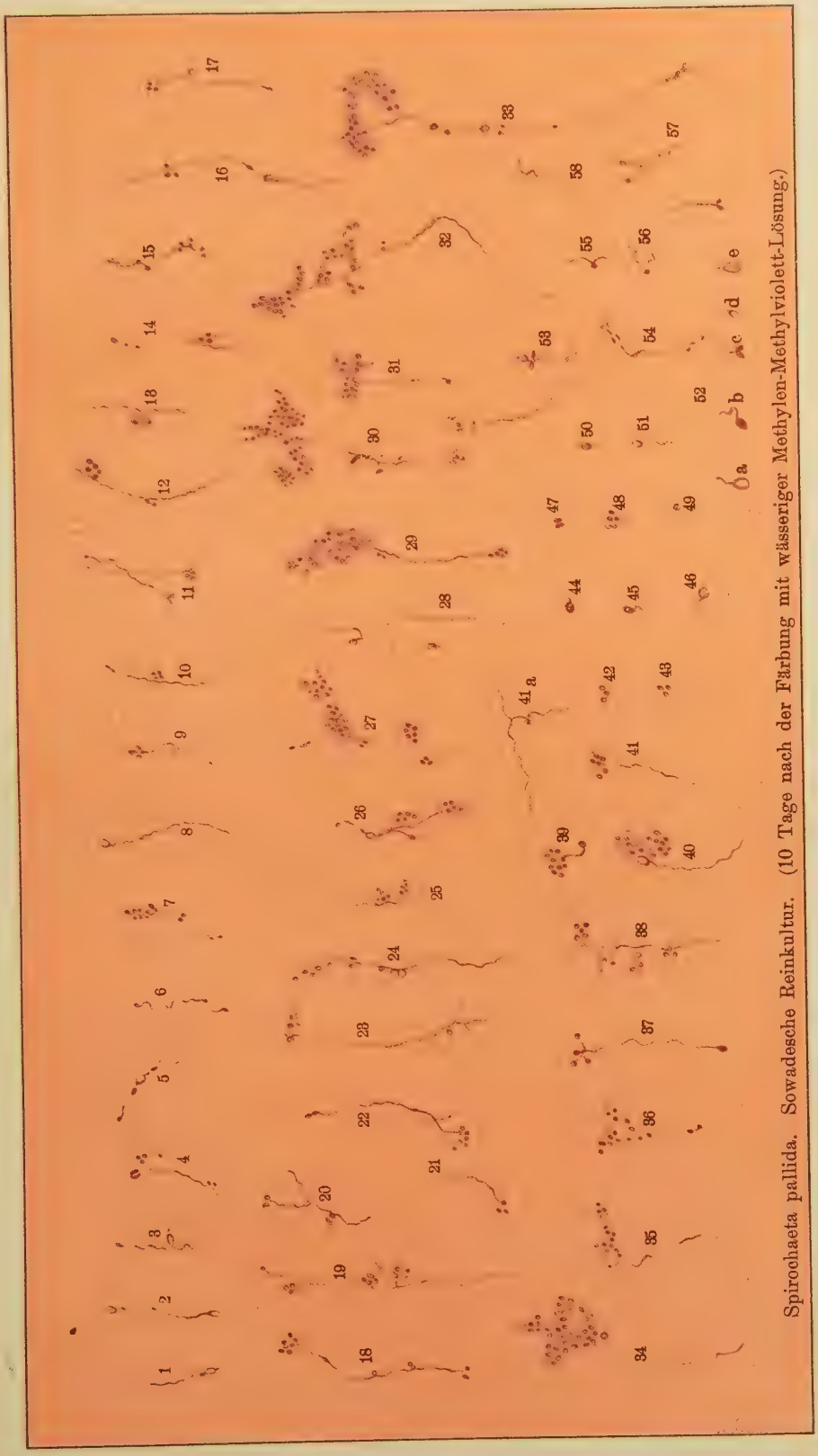
2. Teilungsfähigkeit der Spirochätenknospen. An einer großen Zahl von Spirochäten konnte festgestellt werden, daß die seiten- oder endständigen Knospen eine genaue Halbierung zeigten. Solche Befunde sind in Fig. 35, 43 abgebildet. Außerdem wurden 3, 4 und mehr Knospen an einer Stelle gefunden. Aus diesen Beobachtungen habe ich auf die Teilungsfähigkeit der Spirochätenknospen geschlossen.

3. Nachweis einer Stielverbindung zwischen Knospen und Spirochäten. Es wurde nun eine Reihe von Bildern beobachtet, die darauf schließen ließen, daß die Spirochätenknospen fähig sind, sich weiter zu verändern. Es fanden sich nämlich Spirochätenknospen, die mit der Spirochäte selbst durch einen Stiel verbunden waren (Taf. VI, Fig. 7, 43, 49, 56, 67, 72; Taf. VII, Fig. 19, 25, 28, 36 usw.). Diese Stielbildung konnte nicht nur in dem vital gefärbten Präparat, sondern auch in dem vital gefärbten und nachträglich getrockneten Präparat nachgewiesen werden. Aus dieser Erscheinung habe ich geschlossen, daß den Spirochätenknospen die Eigenschaft zukommt, aus der Spirochäte herauszuwachsen. Auch in diesem Zustande besitzt die Spirochätenknospe die Fähigkeit zur Teilung; denn es wurden Bilder beobachtet, die an einem einzigen Stiel zwei Köpfchen erkennen ließen (Taf. VI, Fig. 43). Ferner kann der Stiel spiralig gewunden sein und anscheinend zu einer neuen Spirochäte auswachsen (Taf. VI, Fig. 67).

4. Nachweis von Doldenbildungen. Dadurch, daß die Spaltung der gestielten Seitenknospen weiter vor sich geht, entsteht ein Bild, das an einer Spirochäte zwei gestielte Seitenknospen zeigt. Durch weitere Teilung dieser seitlichen oder endständigen Spirochätenknospen kommen Erscheinungen

zustande, die ich als Dolden bezeichne. Dieser Name präjudiziert nicht die pflanzliche Natur dieser Körper, sondern soll nur die morphologische Erscheinung kennzeichnen, die darin besteht, daß die end- und seitenständigen Spirochätenknospen sich weiter teilen und auf diese Weise die Spirochätendolden erzeugen. Die Elemente, aus denen die Dolden zusammengesetzt sind, lassen ein Endköpfchen und einen feinen Stiel erkennen, jedoch nur dann, wenn die Zahl der einzelnen Knospen keine allzugroße ist (Taf. VI, Fig. 6, 12, 13, 55). Häufig sieht man nämlich, daß die Dolde aus einer großen Zahl von dicht aneinander gereihten, kleinen, kugelförmigen Gebilden besteht. Wendet man Färbungen an, in denen kein Methylenviolett enthalten ist, so erscheint die Dolde gleichmäßig hellviolett gefärbt; der Zusatz von Methylenviolett ruft jedoch eine Differentialfärbung in der Weise hervor, daß die Spirochäte violett erscheint, während die Dolden einen dunkelvioletten Farbton annehmen. Bei älteren Präparaten scheint eine leichte Quellung der Elemente einzutreten, und man hat alsdann den Eindruck, daß dunkle Punkte in eine protoplasmatische Masse eingelagert sind (Taf. VII, Fig. 24, 26, 27, 29, 30, 33, 34). Nach meinen Erfahrungen ist diese Erscheinung auf das lange Verweilen in der Farbflüssigkeit, die zu einer leichten Quellung der Doldenelemente führt, zurückzuführen. Frische Präparate lassen nichts von einer „zooglöaähnlichen" Grundsubstanz erkennen, und man findet in ihnen nur zahlreiche kuglige, etwas dunkler gefärbte, dicht nebeneinander gereihte Körperchen.

5. Nachweis der Loslösung der Spirochätenknospen und Dolden von der Mutterspirochäte. An einer großen Zahl von Spirochäten wurde beobachtet, daß neben den Spirochäten, die Seitenknospen trugen, die gleichen Knospen ohne Zusammenhang mit der Spirochäte lagen. Aus dieser Beobachtung habe ich den Schluß gezogen, daß die Spirochätenknospen die Fähigkeit besitzen, sich von der Mutterspirochäte loszulösen und damit zu freien Spirochätenknospen zu werden. Diese können in zweierlei Formen auftreten. Sie erscheinen entweder als ungestielte Gebilde (Fig. 18), oder als solche, die aus einem Köpfchen und einem kurzen geraden Stiel bestehen (Taf. VI, Fig. 16, 17, 57, 65, 66). Dieser Befund ist von grundsätzlicher Wichtigkeit. Er beweist, daß es ein Entwicklungsstadium im Lebenszyklus der Spirochäten gibt, das keine Windungen aufweist und deshalb auch nicht den Charakter einer Spirochäte trägt. Das Köpfchen der freien Spirochätenknospe kann als stark und voll gefärbtes kugliges Gebilde (Taf. VI, Fig. 16, 17) oder als ein im Zentrum heller und nur in der Peripherie gefärbtes Körperchen (Taf. VI, Fig. 57) erscheinen. Auch die freien Spirochätenknospen sind teilungsfähig, da sich Bilder finden, in denen das Köpfchen in der Mitte genau halbiert erscheint (Taf. VI, Fig. 64). Die Größe der freien Spirochätenknospe ist Schwankungen unterworfen. Bald erscheint sie als gerade noch dem Auge wahrnehmbares, charakteristisch nagelförmiges Körperchen, bald ist sie viel größer und deshalb leicht auffindbar. Ebenso wie man freie Knospen findet, sieht man auch freie Dolden, die den vorher beschriebenen Charakter der Spirochätendolde tragen. Sie sind aus unregelmäßig gestalteten, dicht aneinander gelagerten, kräftig gefärbten kugeligen Körperchen zusammengesetzt. Auffallend ist es, daß aus solchen feinen Dolden am Rande häufig eine Spirochäte mit wenigen kurzen Windungen herausragen kann.



Spirochaeta pallida. Sowadesche Reinkultur. (10 Tage nach der Färbung mit wässeriger Methylen-Methylviolett-Lösung.)

Königl. Univ.-Druck. H. Stürtz A. G., Würzburg.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

6. Das weitere Schicksal der freien Spirochätenknospen und Dolden. Sowohl im vital gefärbten, als auch im fixierten Präparat fand ich außer den freien Spirochätenknospen, die aus einem Köpfchen und aus einem kurzen geraden Stiel bestehen, Spirochäten, die ein Köpfchen, Stiel und eine Windung, Köpfchen, Stiel und zwei Windungen (Taf. VI, Fig. 26, 28), Köpfchen, Stiel und 4 und mehr Windungen aufwiesen. Daraus habe ich geschlossen, daß die freien Spirochätenknospen als die Elemente für die Entwicklung der neuen Spirochäten anzusehen sind. Solche kurzen Spirochäten sind, wie ich später aus der Literatur ersehen habe, von zahlreichen Autoren beschrieben worden, und zwar von Berger, Wechselmann und Löwenthal, R. Kraus, E. Hoffmann u. a.

Berger bezeichnet solche Formen als vermutliche Teilungsstadien, alle anderen Autoren haben sie für Degenerationserscheinungen erklärt. Hier sei ausdrücklich hervorgehoben, daß sie sich in unseren vitalen Präparaten gerade durch ihre Häufigkeit und lebhafte Beweglichkeit auszeichneten. Auch die jungen Spirochäten zeigen anscheinend noch die Fähigkeit zur Teilung. Wir fanden nämlich freie Knospen, mit und ohne Windungen, bei denen das Köpfchen genau in der Mitte halbiert war; ferner fanden sich Bilder, in denen die Spirochäte in ihrem oberen Teile gespalten war, während der untere Teil eine einheitliche Spirochäte darstellte (Taf. VI, Fig. 35). Aus dieser Erscheinung habe ich geschlossen, daß eine Längsteilung der Spirochäte möglich ist, obwohl der in der Fig. 35 dargestellte Befund auch die Deutung zuläßt, daß es sich um eine aus der Mutterspirochäte herauswachsende Seitenknospe handelt. Über das weitere Schicksal der Spirochätendolden läßt sich folgendes sagen: man findet in Präparaten aus der Kultur, gleichgültig ob sie vital oder nach der Fixierung gefärbt oder ungefärbt im Dunkelfeld untersucht werden, Haufen von Körnchen. Von ihnen gehen, wie die Speichen eines Rades, verschieden lange Spirochätenwindungen ab. Mitunter kann man beobachten, daß einzelne Körnchen ungestielt sind, andere einen kurzen geraden Stiel und wieder andere verschiedene lange Windungen vom Charakter einer Spirochäte tragen. Häufig sieht man übrigens auch aus einer noch der Spirochäte anhaftenden Dolde Windungen von verschiedener Länge herausragen

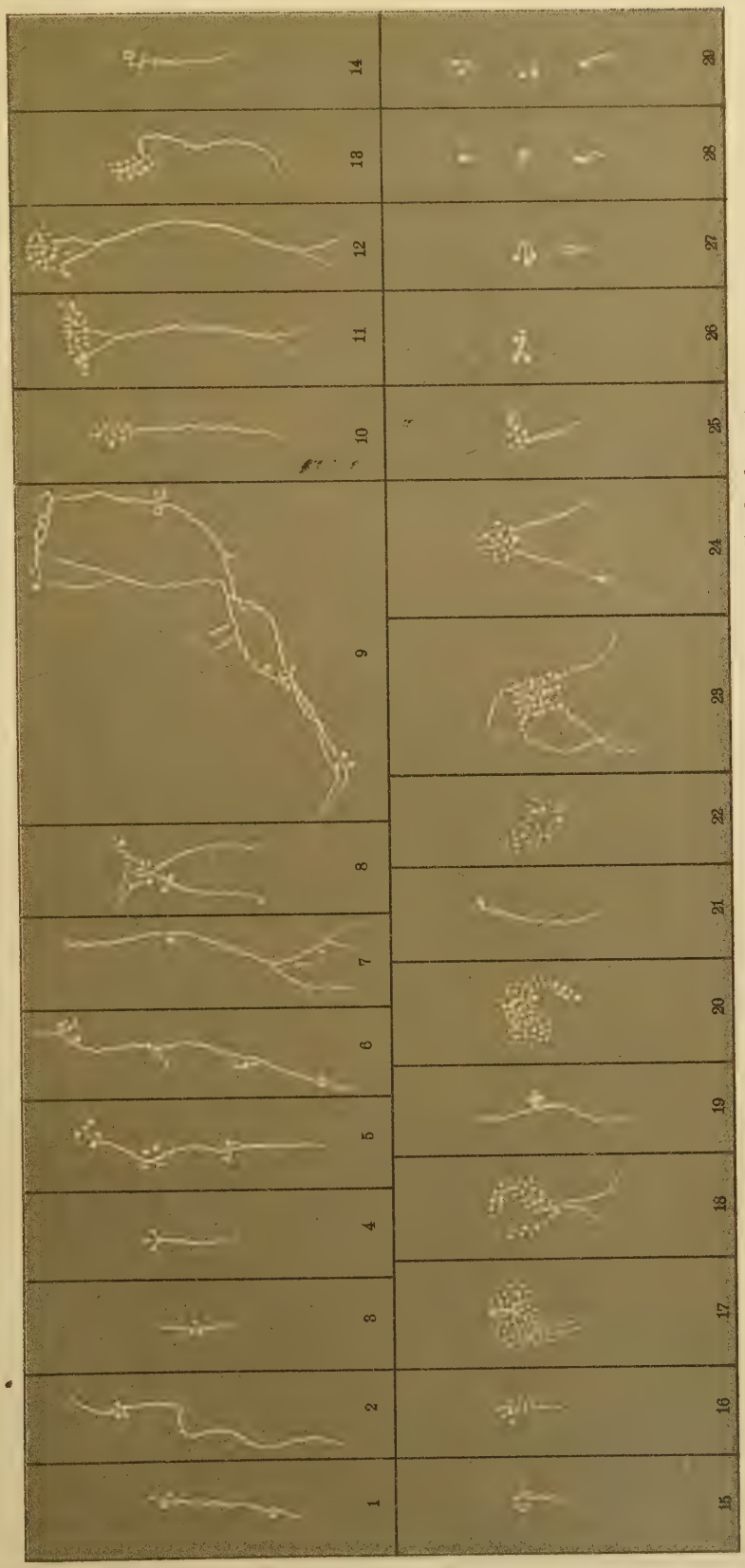
7. Nachweis von Lücken im Spirochätenleib. In zahlreichen Spirochäten wurden farblose Stellen beobachtet, die in zweierlei Formen auftreten. Es konnte festgestellt werden, daß es sich entweder um eine Aufhellung im Spirochätenleib handelt, bei der die Konturen der Spirochäten an der aufgehellten Stelle erhalten blieben und nachweisbar waren, oder es entstanden in einem Drittel oder in der Mitte Lücken. Trotzdem keinerlei Verbindung zwischen den einzelnen Spirochätenteilen weder bei der üblichen Untersuchung, noch im Dunkelfeld nachweisbar war, muß eine solche bestanden haben, da häufig beobachtet werden konnte, daß die Spirochäten mit der einen Hälfte ihres Leibes am Grunde des Objektträgers festsaßen, während der übrige Teil um die helle Lücke Schwingungen vollführte. Klopft man mit einem harten Gegenstand auf den Objektträger und beobachtet dabei das Präparat, so sieht man, daß die Spirochäte, trotz der deutlich vorhandenen Lücken, als ein einheitliches Individuum fortschwimmt oder sich weiter bewegt. Daraus muß geschlossen werden, daß eine nicht sichtbare oder

durch Färbung nicht nachweisbare Verbindung zwischen den beiden Hälften bestand.

Krysztalowicz und Siedlecki fanden bekanntlich in der Leibessubstanz der nach Giemsa gefärbten Spirochaeta pallida helle Punkte, die von stärker gefärbten Körnchen umlagert waren und fassen diese auch bei anderen Spirochäten bekannte Erscheinung als Teile des achromatischen Kernapparates auf. Eine stärkere Färbung des die Lücken umgebenden Teils der Spirochäten wurde hier und da auch in unseren Präparaten beobachtet. Schon Robert Koch hatte in den nach Giemsa, Romanowski und mit verdünntem Karbolfuchsin gefärbten Rekurrensspirochäten beobachtet, daß die Spirochäten an gewissen Stellen von unfärbbaren Lücken unterbrochen sind. Auf die Bedeutung dieser Erscheinung werde ich später zurückkommen.

B. Untersuchung der Kulturspirochäten im Dunkelfeld (Taf. VIII).

Nachdem wir festgestellt hatten, daß an den Spirochäten seiten- und endständige Knospen und Dolden auftreten, die sich von der Spirochäte loslösen und wieder zu neuen Spirochäten entwickeln können, lag es nahe, die Frage zu studieren, ob die analogen Vorgänge auch im Dunkelfeld beobachtet werden können. Die Untersuchung wurde mit einem Kardioidkondensor der Firma Karl Zeiß vorgenommen. Als Objektiv benützte ich eine homogene Ölimmersion $^1/_{12}$ und das Kompensationsokular Nr. 12. Zur Untersuchung wurden zunächst zwei Reinkulturen verwendet, die ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Kollegen Sowade in Halle verdankte. Das Alter der ersten Reinkultur kann ich nicht mehr angeben, die zweite war zehn Wochen alt und stellte die 19. Generation dar. Ich konnte folgende Befunde erheben: an einzelnen Spirochäten wurden markante kleine, porzellanweiße Gebilde gefunden, die deutlich mit der Spirochäte verbunden waren und sich mit ihr fortbewegten (Fig. 1—6). Mitunter konnte man wahrnehmen, daß sie peitschende Bewegungen um die Spirochäten ausführten; dieses Phänomen war besonders deutlich zu beobachten, wenn die Spirochäte ruhig lag. Alsdann sah man, daß die porzellanweißen Gebilde entweder in der Mitte oder an dem Ende der Spirochäten saßen und lebhaft schwingende Bewegungen um die Spirochäten ausführten. Ihre Übereinstimmung mit den Spirochätenknospen im gefärbten Präparat war durch ihr gleichmäßiges Aussehen und durch ihre Anordnung gegeben, so daß sie nach meiner Überzeugung mit jenen identisch sind. Außer diesen porzellanweißen, stark lichtbrechenden Körperchen erschienen an diesen Stellen kleine ringförmige Gebilde. Sie sind offenbar denjenigen Spirochätenknospen gleichzusetzen, die im gefärbten Präparat aus einem Ring und einem ungefärbten Zentrum bestehen. Den auffälligsten und interessantesten Befund im Dunkelfeld stellen die Spirochätendolden (Fig. 10—14) dar. Es handelt sich um Spirochäten mit zahlreichen Windungen und Verzweigungen an einem Ende. Am anderen Ende teilte sich die Spirochäte, und jeder Zweig trug eine große Dolde, die aus zahlreichen, stark lichtbrechenden, sehr hellen Körpern bestand; diese wurden auch ohne einen Zusammenhang mit Spirochäten frei schwimmend aufgefunden und bestanden aus Haufen von stark lichtbrechenden, sehr hellen, teils kreisrunden, teils ringförmigen, teils bogenförmigen Gebilden (Fig. 17, 18, 20, 22, 24). Mitunter sah man, daß



Spirochaeta pallida. Sowadesche Reinkultur. (Dunkelfeldbeobachtung.)

aus diesen Haufen einzelne Spirochäten herausragten. Außer diesen „Dolden" wurden auch ihre einzelnen Elemente, nämlich kleine, pilzförmige Körperchen gefunden (Fig. 28, 29), die als isolierte freie Spirochätenknospen anzusehen sind und somit den gleichen Befund ergeben wie das gefärbte Präparat. Es fanden sich Spirochäten, die aus einer Knospe und einer Windung (Fig. 28), und solche, die aus einer Knospe und 2, 3 oder mehr Windungen bestanden (Fig. 29). Auch Thomaczewski und Noguchi haben an Präparaten aus Kulturen derartige Befunde im Dunkelfeld erhoben und beschrieben.

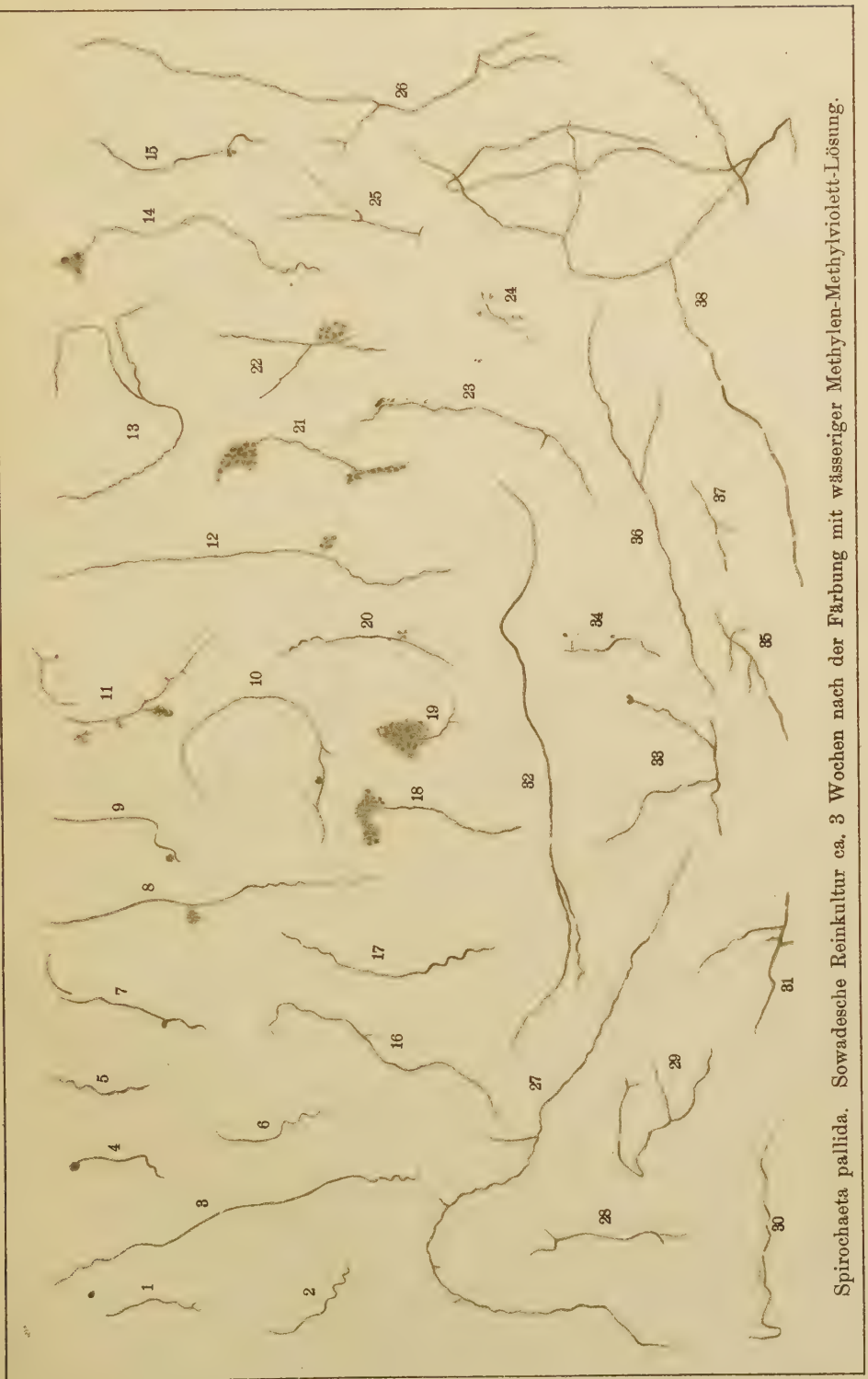
C. Streckung und Seitensprossung der Spirochäten (Tafel IX).

Bald nach der Entdeckung der Spirochaeta pallida wurden von einer großen Zahl von Autoren Spirochäten beschrieben, die den klassischen Anschauungen über die Morphologie der Spirochaeta pallida nicht entsprachen. Nach E. Hoffmann ist bekanntlich die große Länge im Vergleich zur Dünne des Fadens eines der wesentlichsten Charakteristika der Spirochaeta pallida. Wohl als Erster hat Selenew mitgeteilt, daß außer diesen Spirochätentypen Formen vorkommen, die dadurch charakterisiert sind, daß die Windungen zum Teil normal, zum Teil gestreckt sind. Diese Formen wurden alsdann von Fouquet als „Formes rectilignes" bezeichnet und auch von E. Hoffmann, Berger u. a., beschrieben. Es ist nun auffällig, daß in den Kulturen neben Spirochäten, die den Typus der Pallida trugen, auch solche auftraten, die zum Teil gewunden und zum Teil gestreckt waren. In den frisch hergestellten Präparaten waren außer diesen gestreckten Formen eine Anzahl von Spirochäten vorhanden, die fast ganz den Spirochätencharakter verloren hatten, aus groben Windungen bestanden und Seitensprossungen aufwiesen. Diesem Befunde stand ich zunächst mit großem Mißtrauen gegenüber und glaubte, daß hier irgend eine Mischinfektion vorliegen müsse. Je länger und intensiver ich mich aber mit dem Studium der Kulturspirochäten beschäftigte, um so mehr erkannte ich, daß es sich um eine gesetzmäßige Erscheinung handelte. Ich konnte zunächst feststellen, daß die Zahl dieser eigenartigen Gebilde mit dem Älterwerden der Präparate zunahm. Da die Untersuchungen aller Reinkulturen stets den gleichen Befund ergaben, und da ich die gleichen Erscheinungen auch in ganz frischen Präparaten konstatieren konnte, so kam ich zu der Annahme, daß es sich hier nicht um eine Degenerationserscheinung, sondern um abnorme „Wuchsformen", auf deren Bedeutung ich noch zurückkommen werde, handelt. Die in der Taf. IX wiedergegebenen Befunde beziehen sich auf zwei Kulturen. Die eine stellte die 24. Generation dar und zeigte Spirochäten, die sich im lebhaftesten Wachstum befanden. Diese Spirochäten waren durch ihre außerordentliche Größe und durch ihre lebhafte Beweglichkeit im Dunkelfeld ausgezeichnet. Das Alter der zweiten Kultur kann ich nicht angeben. Da ich damals die Technik des Nachweises von Sprossungsvorgängen an fixierten Präparaten noch nicht kannte, sind alle Befunde mit Hilfe der vitalen Methyl-Methylenviolettmethode erhoben und zeichnerisch festgelegt worden. Fig. 1 zeigt eine Spirochäte, die zur einen Hälfte gestreckt und zur anderen Hälfte gewunden ist und außerdem eine Seitensproße trägt. In Fig. 3 sind die beiden Enden gewunden und die Mitte gestreckt; ähnliche Bilder zeigen Fig. 4, 5, 6, 7. An einem Teil dieser gestreckten Spirochäten

sind rudimentäre Seitensprossen und wohl ausgebildete, mit einem Stiel versehene seitenständige Knospen nachweisbar. Auch endständige Doldenbildungen finden sich in den Fig. 17, 18, 21. Außer diesen Gebilden ist es auffallend, daß mehr oder minder ausgebildete, teils gerade, teils spiralig gewundene Seitenzweige auftreten. Das typische und charakteristische Bild ist in Fig. 27 abgebildet. Neben diesen Seitensprossen kommen auch die in Fig. 23, 29, 30, 31 dargestellten Segmentierungen zum Ausdruck, wie sie schon bei lebenden Spirochäten durch das Auftreten heller Lücken im Leibe der Spirochäten gekennzeichnet sind. Die höchste Ausbildung weisen diese Erscheinungen in dem Konvolut von Spirochäten auf, das in Fig. 38 dargestellt ist. Es besteht zum Teil aus gewundenen, zum Teil gestreckten und zum Teil durch Lücken unterbrochenen Einzelexemplaren. Der lang auslaufende, grobe und durch viele Lücken unterbrochene, kaum noch spirochätenähnliche Zweig stellt vermutlich einen Übergang in die wirkliche Degeneration der Spirochäten dar, nämlich in den von Kruse als „Fragmentation" bezeichneten Vorgang.

D. Beobachtungen an fixierten und nach der Fixierung gefärbten Kulturspirochäten [Taf. XI, Fig. 40—61, Taf. XIII, Fig. 37].

Die nachfolgenden Ergebnisse sind durch Fixierung der Präparate mit Osmiumdämpfen und durch Panchromfärbung nach Pappenheim nach der auf Seite 5 dargestellten Methode erhalten worden. Fig. 40 zeigt eine Spirochäte vom Pallidatyp, die ein seitenständiges, geteiltes Körperchen trägt. In Fig. 42 und 43 sind die endständigen Körperchen ebenfalls deutlich geteilt, während die in Fig. 41 dargestellte Spirochäte mit wenigen Windungen nicht eine Teilungsfigur, sondern vermutlich eine gestielte Seitenknospe aufweist. In den Fig. 44—46 sind große Dolden dargestellt. Während es gelungen ist, die Körnelung der Dolden zeichnerisch gut zur Darstellung zu bringen, ist es nur ausnahmsweise möglich gewesen, die aus einzelnen stark lichtbrechenden Körperchen bestehenden Dolden (Fig. 44) so zu mikrophotographieren, daß die Körnelung deutlich zur Beobachtung kam. Einen charakteristischen Befund in Präparaten aus der Kultur stellen die Fig. 47 und 48 dar. Man findet nämlich nicht selten in der Kultur eine Ansammlung stark gefärbter, in Haufen zusammen liegender punktförmiger Körperchen, von denen nach den Seiten radienförmige Spirillenzweige von verschiedener Länge abgehen. Da es außerordentlich schwierig ist, solche Bilder photographisch zu fixieren, geben wir hier nur zwei derartige Stellen in den Fig. 47 und 48 wieder, an denen man bei Beobachtung mit einer Lupe sieht, daß einzelne dieser Körperchen zum Teil noch gar keine, zum Teil grade Fortsätze mit Spirillenwindungen besitzen. Die Spirochäten in den Fig. 49, 50, 51 zeigen teilweise nur ein Köpfchen mit einer und mehreren Windungen. In den Fig. 52—61 sind aus der Sowadeschen Kultur Befunde wiedergegeben, die höchst charakteristisch und bedeutungsvoll erscheinen. Sie stellen die an den Spirochäten aufgefundenen Verzweigungen dar. Fig. 52 zeigt eine Spirochäte, die eine seiten- und eine endständige Dolde trägt, Fig. 53 ein grob gewundenes und stark gefärbtes Gebilde, bei dem die Spirochätenwindungen kaum noch erkennbar sind. Von beiden Enden gehen jedoch spiralig gewundene Seitenzweige ab, die deutlich Spirillencharakter tragen. Sehr bemerkenswert



Spirochaeta pallida. Sowadesche Reinkultur ca. 3 Wochen nach der Färbung mit wässeriger Methylen-Methylviolett-Lösung.

Königl. Univ.-Druck. H. Stürtz A. G., Würzburg. Verlag von Julius Springer in Berlin.

ist die Fig. 59. Hier trägt ein grobgewundenes Gebilde, das an seinem oberen Ende zwei Seitenknospen von gleicher Größe aufweist, einen echten Spirochätenzweig an der Seite und am oberen Ende. Verzweigungen zeigen auch die in Fig. 53, 57, 60 dargestellten Spirochäten. Wichtig erscheint wiederum der in Fig. 54 abgebildete Befund. Hier geht ein grobgewundenes, spirillenähnliches Gebilde an einem Ende in eine Spirochäte über, an dem anderen Ende in einen spiralig gewundenen Ast, der wiederum einen Seitenast trägt. Überall wird die gleiche Erscheinung angetroffen: von groben, kaum noch als Spirochäten erkennbaren Körpern gehen Seitenverzweigungen ab, die Spirochätencharakter tragen. Ein eigenartiger Befund ist in Fig. 61 abgebildet. Sie zeigt, daß ein solches Gebilde in eine wolkige Masse übergeht, in der sich einzelne dunkler tingierte Körperchen finden. Die in Fig. 58 und 61 dargestellten Spirochäten zeigen kugelähnliche Auftreibungen ihres Leibes. Auf Taf. XIII, Fig. 37 ist ein Stück des Sowadeschen Nährbodens reproduziert, das nach der auf S. 5 angegebenen Methode fixiert und gefärbt ist und folgenden Befund ergibt: Es finden sich zahlreiche dunkeltingierte Körperchen, die zum Teil überhaupt keinen Stiel zeigen, zum Teil einen kurzen, geraden Stiel, zum Teil einen Fortsatz, der aus 1, 2 und mehr Windungen besteht. Bemerkenswert und wichtig ist die Tatsache, daß an dieser der Vermehrung in besonderem Maße dienenden Stelle fast jede Spirochäte ein endständiges Körperchen trägt.

VIII. Beobachtungen an Gewebsspirochäten.

(Tafel Xa, b, c. Tafel XI, Fig. 1—39.)

1. Ergebnisse bei der Untersuchung im Dunkelfeld (Taf. Xa) Die Untersuchung erfolgt in der früher geschilderten Weise. In einem Primäraffekt, der zahllose Spirochäten enthielt, wurden gefunden: Spirochäten mit Seitenknospen (Fig. 1, 2, 3), Endknospen (Fig. 5, 7, 9), mit gestielten Knospen (Fig. 6, 9), schließlich seitenständige (Fig. 4) und endständige Dolden (Fig. 11 und 12).

2. Befunde bei der Untersuchung der vital gefärbten Präparate (Taf. Xb). Bei der Färbung mit der alkoholischen oder wässerigen Methyl-Methylenviolettmethode wurden wiederum die gleichen Veränderungen festgestellt, nämlich seitenständige Knospen (Fig. 14, 15, 16, 19), endständige Knospen (Fig. 13, 19) und Doldenbildung (Fig. 20).

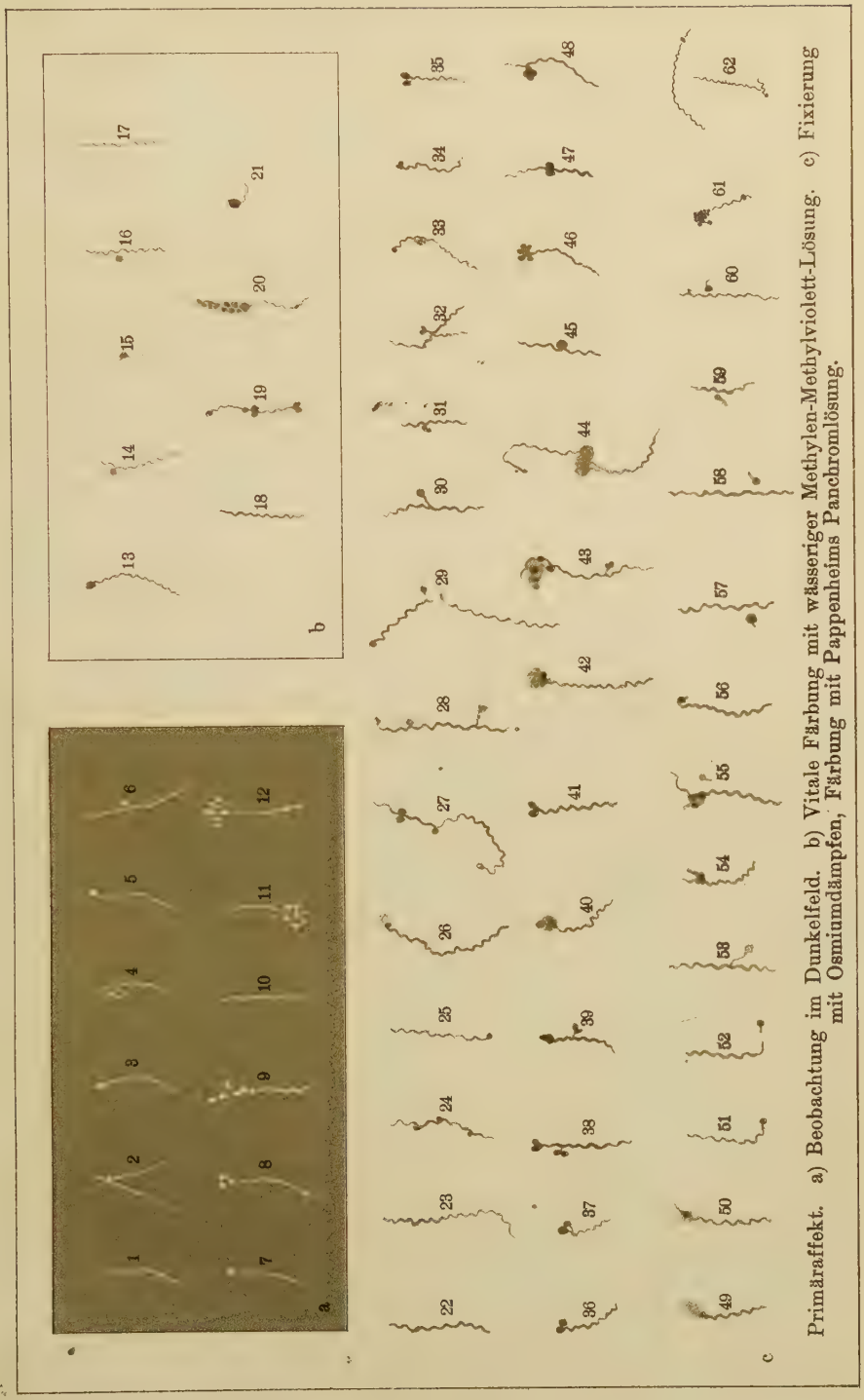
Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß die geschilderten Bilder immer nur in Primäraffekten vorhanden sind, die massenhaft lebhaft bewegliche Spirochäten enthalten. Offenbar sind in solchen Fällen die Spirochäten im Stadium lebhafter Vermehrung und Wucherung. Dagegen findet man fast gar keine veränderten Spirochäten in solchen Fällen, in denen sie nur in spärlicher Zahl nachweisbar sind.

Ich wende mich jetzt zur Besprechung der Befunde, die an fixierten Präparaten erhoben worden sind.

3. Befunde an fixierten Ausstrichpräparaten (Taf. Xc und Taf. XI, Fig. 1—39). Die auf Tafel XI in den Fig. 1—39 abgebildeten Spirochäten stammen aus menschlichen Geweben. Mit Ausnahme der Fig. 2 und 19 rühren alle **Spirochäten von einem einzigen Primäraffekt her.** Fig. 38 und 39 stellen dagegen nach der Levaditi-Methode gefärbte Spirochäten aus dem Gehirn eines syphilitischen Fötus dar. Die Negative sind mir von Herrn Privat-

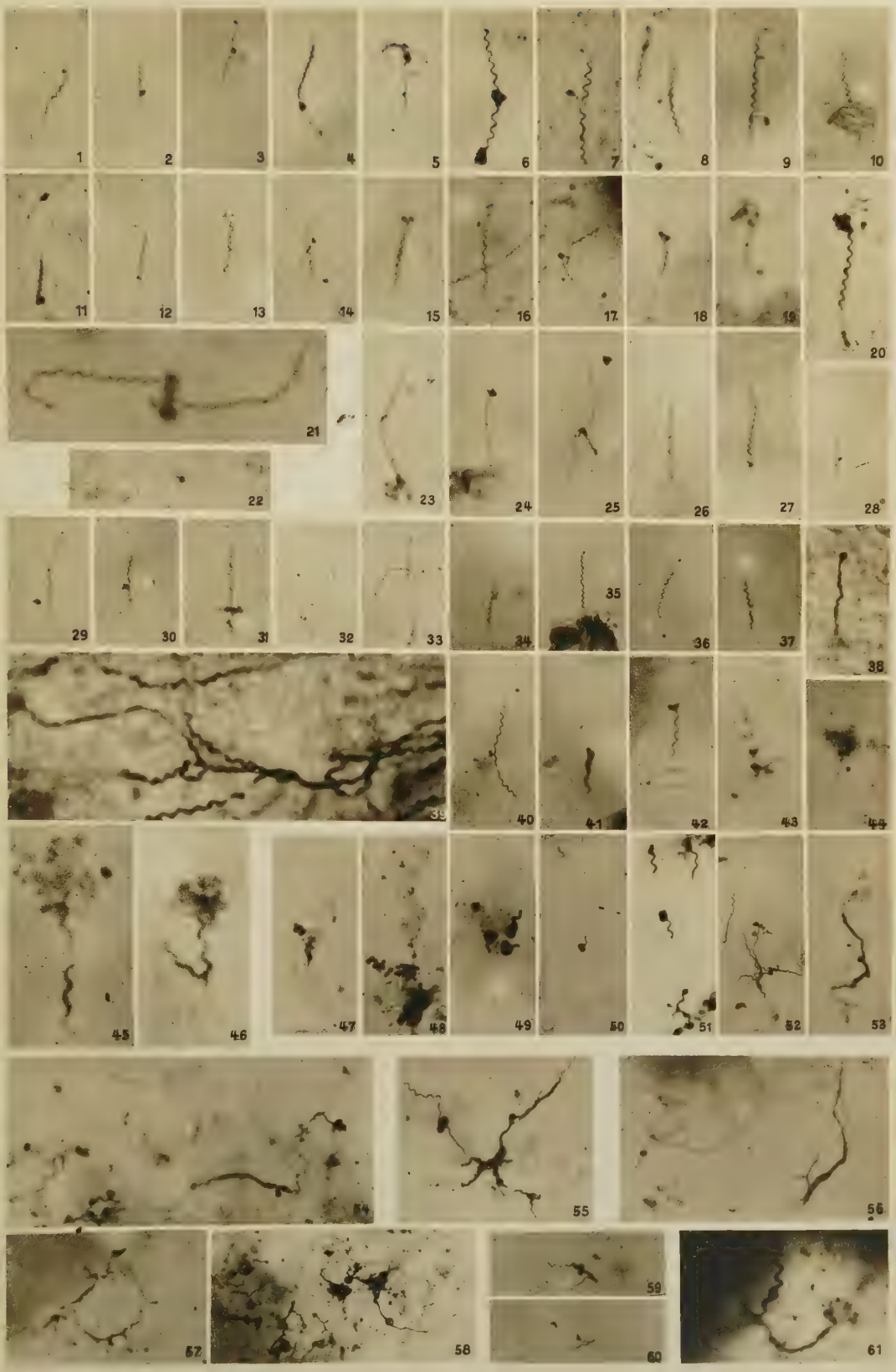
dozenten Dr. O. Ranke in Heidelberg zur Veröffentlichung freundlichst überlassen worden. Als Fixierungsmethode diente Osmiumräucherung, zur Färbung wurde Pappenheims Panchromlösung benutzt. Die Osmiumfixierung ist zuerst von E. Hoffmann und Halle angewendet worden und nach diesen Autoren deshalb besonders zu empfehlen, weil alle Zellen wohlerhalten bleiben, störende Kernschlingen und Fädenbildungen so gut wie ganz fehlen, und die Spirochäten ihre charakteristische Form und ihre steilen, regelmäßigen Windungen besonders schön zeigen. Die Panchromlösung Pappenheims ermöglicht eine kräftige Färbung. Da die Mikrophotographien die Befunde zwar vollkommen objektiv, aber nicht mit der Schärfe wiedergeben, mit der das menschliche Auge die Objekte sehen und Feinheiten an ihnen unterscheiden kann, habe ich einen Teil der dargestellten Spirochäten nochmals grob schematisch kopieren lassen, um auf diesem Wege die notwendigen Ergänzungen zu liefern. Diese Spirochäten sind auf Taf. Xc abgebildet. Die photographische Tafel ist in der Weise hergestellt, daß jeder Befund für sich photographisch aufgenommen wurde. Die Bilder wurden alsdann zusammengesetzt und wiederum photographisch vervielfältigt. Bei der Betrachtung ist es ratsam, sich eines Vergrößerungsglases zu bedienen, da man dann leichter imstande ist, Einzelheiten zu erkennen.

Fig. 1 der photographischen Tafel stellt eine Spirochäte dar, die in ihrer oberen Hälfte ein Seitenknöspchen trägt. Die gleiche Erscheinung zeigt die in Fig. 2 dargestellte Spirochäte. Hier ist die Seitenknospe deutlich eiförmig und weist in ihrem Inneren, ebenso wie das endständige Körperchen in Fig. 10, die polare Anordnung einer stärker färbbaren Substanz auf. Dieser Befund ist nur am Diapositiv und am Negativ, nicht dagegen auf der Tafel deutlich erkennbar. Die Spirochäte in Fig. 3 zeigt sowohl ein seiten- als auch ein endständiges Körperchen. In Fig. 4 ist eine Spirochäte dargestellt, die mit vier Seitenknöspchen besetzt ist. Fig. 5 und 6 zeigen dieselben Körperchen, teils seiten-, teils endständig. In der Mitte und am Ende der in Fig. 6 dargestellten Spirochäte befindet sich eine protoplasmatische Masse, in welche etwas dunklere Punkte eingelagert sind. Fig. 7—10 stellen höchst bemerkenswerte Befunde dar. Der in Fig. 7 wiedergegebene Befund zeigt einwandfrei ein von der Spirochäte ausgehendes Seitenknöspchen, bei dem die Verbindung zwischen Knospe und Mutterspirochäte deutlich spiralig gewunden ist im Gegensatz zu den Spirochäten in den Fig. 8 und 9, bei denen der Verbindungsstiel zwischen Mutterzelle und Knöspchen vollständig gerade erscheint. Sehr charakteristisch ist der Befund in Fig. 10. Hier sitzt die Spirochäte mit dem einen Ende an einem roten Blutkörperchen fest und trägt am anderen Ende ein ovales Körperchen, welches an seinem unteren und oberen Pol eine etwas dunklere Einlagerung, nämlich die Verdichtung des Inhalts zu einer stärker färbbaren Substanz zeigt. Fig. 11—14 stellen Spirochäten dar, bei denen das endständige Körperchen in der Mitte halbiert ist, so daß schließlich aus einem solcher Körperchen deren zwei entstehen. Die in den Fig. 17 und 18 abgebildeten Spirochäten zeigen Seitenknöspchen, die mit der Mutterspirochäte durch einen Stiel verbunden sind. In den Fig. 19, 20, 21, 23, 24, 25 sind Spirochäten dargestellt, welche die von mir beschriebenen Doldenformen aufweisen. In Fig. 19 (Fig. 43, Taf. X) ist die Dolde seitenständig und besteht aus einer etwas heller gefärbten protoplasmatischen Masse, in die einige dunkel tingierte Körperchen eingelagert sind. Bemerkenswert sind die Spirochäten



Primäraffekt. a) Beobachtung im Dunkelfeld. b) Vitale Färbung mit wässeriger Methylen-Methylviolett-Lösung. c) Fixierung mit Osmiumdämpfen, Färbung mit Pappenheims Panchromlösung.

Königl. Univ.-Druck. H. Stürtz A. G., Würzburg. Verlag von Julius Springer in Berlin.


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61

in Fig. 21 (= Fig. 44, Taf. X). Die eine Spirochäte zeigt an einem Ende einen geißelartig ausgezogenen Körperfortsatz, der in ein etwas dunkler tingiertes Körperchen übergeht. An ihrem anderen Ende ist eine wolkige Masse sichtbar. Diese liegt neben der Dolde einer zweiten Spirochäte, die gabelig derartig geteilt ist, daß jeder Zweig eine Dolde aufweist. Besonders bemerkenswert sind auch die Befunde in Fig. 20 (= Fig. 55, Taf. X) und Fig. 23. In Fig. 20 endet die aus acht Windungen bestehende Spirochäte in einem etwas dunkler tingierten Körperchen. Um dieses liegt eine diffusgefärbte Masse, aus deren Ecke ein gerader, kurzer Stiel mit einem dunklen Körperchen hervorragt, während an der anderen Ecke anscheinend ebenfalls aus einem dunkler gefärbten Kügelchen eine Spirale hervortritt. Neben der Spirochäte liegt frei ein Körperchen, welches aus einem Köpfchen und einem geraden Stiel besteht. Ähnlich sind die Verhältnisse in Fig. 23, in der am Ende eine protoplasmatische Masse mit dunkler gefärbten Körperchen liegt, aus der ein kurzer gerader Fortsatz herausspringt. Ganz eindeutige Bilder sind in Fig. 24 und 25 (Fig. 42 und 61, Taf. X) dargestellt. Hier tragen die Spirochäten Dolden, die aus einzelnen runden, distinkt gefärbten, deutlich sichtbaren Körperchen bestehen. Es ist mir auf keine Weise gelungen, diese klaren Kügelchen auf der photographischen Platte zu fixieren. In Fig. 26—34 sind Spirochäten dargestellt, neben denen freie Spirochätenknospen liegen. Bei Lupenbetrachtung der Fig. 25 (= Fig. 61, Tafel X) ergibt sich schon, daß aus der dort abgebildeten Dolde ein kurzer Stiel mit einem Köpfchen am Ende herausragt. Dieses Gebilde, das auch in Fig. 20 und 23 innerhalb der protoplasmatischen Masse dargestellt und in den Fig. 7—9, 15—18, 35 mit der Spirochäte durch einen Stiel verbunden ist, befindet sich **frei** oder **neben** den Spirochäten in Fig. 20 (= Fig. 35, Taf. X), 26, 27, 28, 29, 30, 22 (Fig. 54, 56, 57, 58, 59, Taf. X). In Fig. 31 trägt das freie Körperchen deutliche Spiralform, in Fig. 33 an der unteren Spirochäte ebenfalls, an der oberen auch andeutungsweise (= Fig. 62, Taf. X). Jedoch sind hier die Gebilde so klein, daß sie nur durch die Lupe zu erkennen sind. Schließlich zeigt Fig. 35 das schon bekannte endständige Körperchen, das durch einen geraden Stiel mit der exakt gewundenen Spirochäte verbunden ist und dadurch sich markant von ihr abhebt, und Fig. 36 die Loslösung eines solchen vom Spirochätenkörper. Besonders sei auch noch darauf hingewiesen, daß die in der Fig. 26 dargestellte Spirochäte auffallende Verdickungen einzelner Spirochätenwindungen aufweist. Es ist dieses ein höchst charakteristischer und wichtiger Befund. Fig. 37 zeigt eine quergeteilte Spirochäte, Fig. 39 das Auswachsen der Spirochäten zu langen fädigen Gebilden im Gehirn von syphilitischen Föten und Fig. 38 eine aus demselben Organ stammende Spirochäte mit einem Endkörperchen, die ebenso wie die Spirochäten in Fig. 39 nach der Levaditischen Methode dargestellt ist (O. Ranke). Ferner erwähne ich noch einige auffällige und wichtige Befunde an Gewebsspirochäten, die nur zeichnerisch fixiert sind (Taf. Xc). Fig. 22 und 23 zeigen ebenso wie Fig. 58, daß bei guter Fixation an einzelnen Windungen Verdickungen auftreten; Fig. 26 und Fig. 49 lassen um das endständige Körperchen einen hellen, durch einen etwas stärker gefärbten Rand charakterisierten protoplasmatischen Hof erkennen, aus dem in Fig. 50 ein dunkler tingiertes Körperchen mit einem geraden Fortsatz herausragt. Den gleichen Befund zeigt

das seitenständige Körperchen in Fig. 31: in einer ovalen, deutlich aber zart konturierten, protaplasmatischen Grundsubstanz liegen zwei dunkel gefärbte Körperchen. Ferner erwähne ich die in Fig. 38 abgebildete Spirochäte, die je eine geteilte Spirochätenknospe am Ende und an der Seite der Spirochäte trägt. Schließlich bemerke ich, daß ich auch in fixierten Präparaten aus Primäraffekten Bilder beobachtet habe, die darauf schließen lassen, daß sich auch die von der Mutterzelle losgelösten, freien Spirochätenknospen, entsprechend den Befunden bei Hühnerspirillose (Taf. XIII, Fig. 28), durch Längsspaltung vermehren können.

IX. Untersuchungen an Hühnerspirillose.

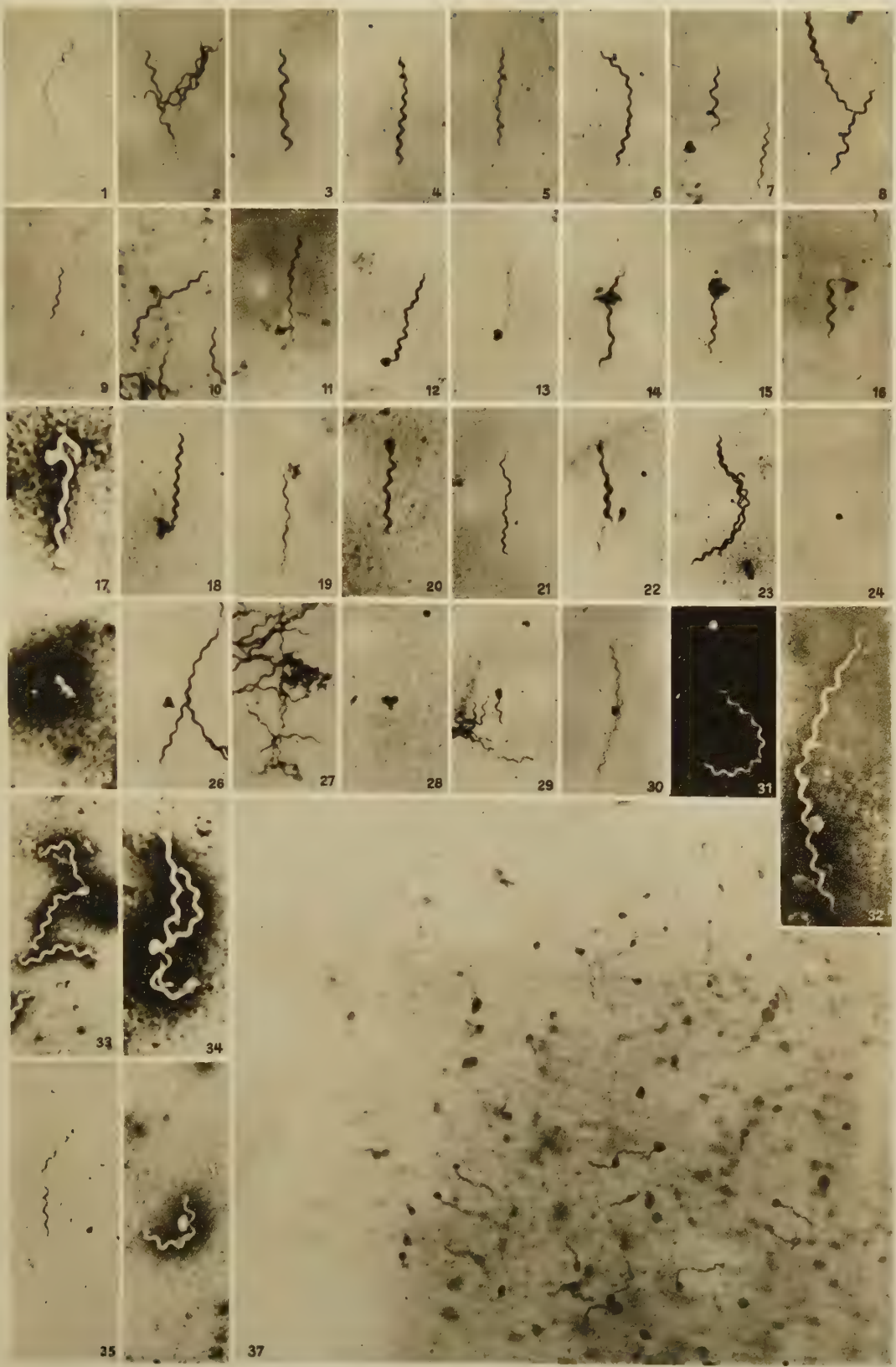
(Tafel XII und XIII, Fig. 1—36).

Die Untersuchungen an Hühnerspirillose wurde an zwei Stämmen vorgenommen; den einen verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Exzellenz Ehrlich; der andere wurde mir von dem Herrn Präsidenten des Kaiserlichen Reichsgesundheitsamtes gütigst überlassen. Die Stämme wurden in Reisvögeln weiter gezüchtet. Sie erwiesen sich so virulent, daß bei dem Frankfurter Stamm der Tod der Tiere fast regelmäßig am 5. oder 6. Tage eintrat. Das Blut enthielt die Spirillen in ungeheuern Mengen. Die Tiere wurden 24 Stunden, 2, 3, 4 und 5 Tage nach der Infektion getötet, das Blut in sterilen Gefäßen aufgefangen, mit sterilen Glasperlen geschüttelt, auszentrifugiert und das darüberstehende Serum nach allen möglichen Methoden gefärbt. Besonders schön ließen sich Hühnerspirillen mit der alkoholischen Methyl-Methylenviolettmethode, mit der Boraxmethylenblaumethode und mit Kresylmethylenblau nach von Prowazek und Keysselitz färben. Die fixierten Präparate sind nach der vorher geschilderten Osmiummethode hergestellt. Im ganzen wurden 40 Reisvögel infiziert, deren Blut zu den verschiedensten Zeiten und nach den verschiedensten Methoden zur Untersuchung kam.

1. Untersuchung bei Anwendung vitaler Methoden (Taf. XII). Im allgemeinen geht die Vermehrung der Spirillen im Vogelblut durch Querteilung vor sich. Es scheint, als wenn dieser Modus derjenige ist, der die schnellste Produktion der Spirillen zur Folge hat. Daneben kommt, wenn auch etwas seltener, die Vermehrung durch Seitensprossung und Knospung vor. Es fanden sich schon nach 24 Stunden, aber auch an allen folgenden Tagen Bilder, die seiten- und endständige Knötchen zeigten (Fig. 1, 2, 3, 10, 11, 13, 15, 18). Wie bei den anderen Spirochäten machen diese Seitenknospen folgende Veränderungen durch: sie können vom Spirillenleib abrücken und durch einen Stiel mit ihm verbunden sein (Fig. 4); sie scheinen auch der Teilung fähig zu sein, da sich, wie die Figuren 5, 6, 8 zeigen, häufig an einem Ende zwei Knospen finden. Schließlich wurden Bilder gefunden (Fig. 16, 17, 19, 20, 23, 24 usw.), die größere oder kleinere end- oder seitenständige Doldenbildung aufwiesen. Es fanden sich ferner Spirillen, die aus einem kleinen Köpfchen und wenigen Windungen bestanden; einige Bilder wiesen auf eine Veränderung der Struktur der Spirillen hin, da die Windungen fast vollständig verloren gegangen waren (Fig. 30). Schließlich stellen sich einige Spirillen als leicht gewundene oder gerade Stäbchen dar, die in ihrem Innern eine Kammerung in der Art

Spirochaeta gallinarum. (Färbung mit wässeriger Methylen-Methylviolett-Lösung und mit Cresylmethylenblau.)

Königl. Univ.-Druck. H. Stürtz A. G., Würzburg. Verlag von Julius Springer in Berlin.


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
37

zeigten, daß stärker färbbare Stellen mit helleren Partien abwechselten (Fig. 31 und 34).

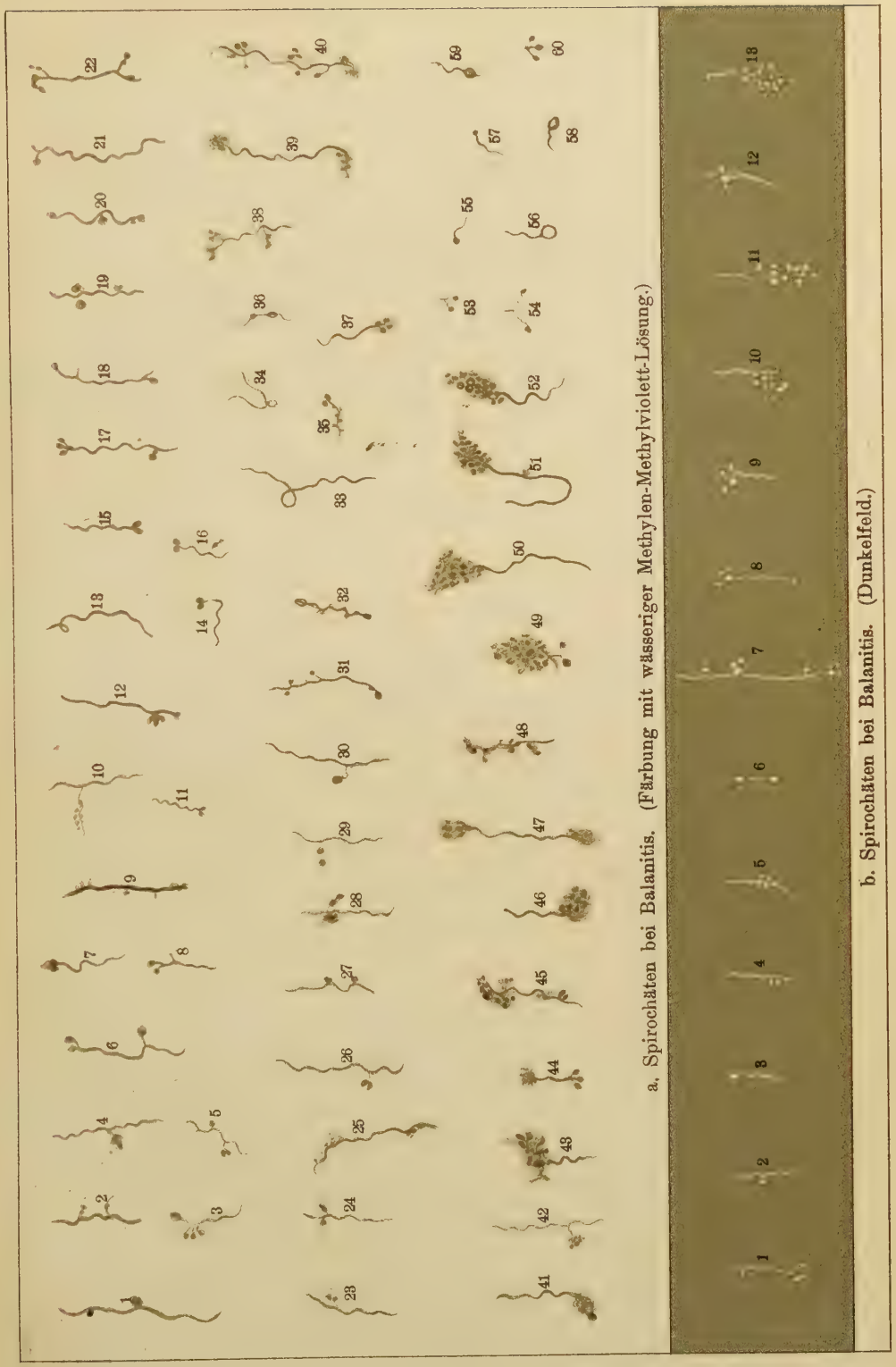
2. **Befunde bei Hühnerspirochäten in fixierten Ausstrichpräparaten** (hierzu Taf. XIII, Fig. 1—36). Die Präparate sind nach der vorher angegebenen Methode der Osmiumräucherung und Färbung mit Pappenheims Panchrom- und Giemsalösung hergestellt worden; nur für die in den Fig. 17, 25, 31 bis 34 und in der Fig. 36 abgebildeten Spirochäten ist die Nitschesche Kollargolmethode verwendet worden. Diese Präparate stammen von einem mir von dem Herrn Präsidenten des Reichs-Gesundheitsamtes gütigst überlassenen Stamm. Ich erhielt das Blut in einem sterilen Röhrchen zugesandt und bin nicht in der Lage, den Zeitpunkt der Infektion anzugeben. Alle anderen Spirochäten, die nach der Osmiummethode gefärbt und in den Fig. 1—16, 18—24, 26—30 und in Fig. 35 dargestellt sind, stammen von einem Reisvogel, der 48 Stunden nach der Infektion mit Hühnerspirillen getötet wurde. Ich habe absichtlich diesen Zeitpunkt gewählt, weil sich am zweiten Tage nach der Infektion die Spirillen im lebhaftesten Wachstum befinden und um diese Zeit degenerative Veränderungen an ihnen nicht auftreten. Fig. 1 zeigt eine Hühnerspirille mit den charakteristischen etwas flachen und auseinander gezogenen Windungen. Die Lupenbetrachtung ergibt jedoch, daß sowohl am oberen wie am unteren Ende der Spirochäten die chromatische Substanz als zirkumskriptes Knötchen stärker gefärbt erscheint. Dieselbe Erscheinung ist in den Fig. 2 und 3 zu beobachten. Die in den Fig. 5, 6, 7 und 8 dargestellten Spirochäten zeigen, daß ihnen ein bis zwei Seitenknospen angelagert sind, die in den Fig. 10 und 11 eine deutliche Stielverbindung mit der Spirille aufweisen. Die Spirochäte in Fig. 12 trägt ein einfaches, die in Fig. 13 ein deutlich geteiltes endständiges Körperchen. In den Fig. 14, 15, 16, 18, 19, 20 sind seiten- und endständige Dolden abgebildet, die deutlich eine protoplasmatische Grundsubstanz und eine Einlagerung dunkler tingierter Körperchen erkennen lassen. Diese Differenzierung ist in der nach Tusche gefärbten Spirille in Fig. 17 nicht erkennbar, dagegen sieht man hier sehr deutlich, daß aus dem Spirillenleibe ein seitenständiges Körperchen heraustritt. An der in Fig. 15 dargestellten Spirille ist wiederum die Verdichtung der chromatischen Substanz im Innern des Spirillenleibes an zwei Stellen deutlich sichtbar. Genau wie bei den Spirochäten des Primäraffektes findet man nun auch in diesen Präparaten häufig freie, mitunter der Spirochäte anliegende Körperchen, die aus einem Köpfchen und einem geraden Stiel bestehen. Sie sind in Fig. 9, 21, 22, 23, 24, 25 dargestellt. Fig. 26 zeigt, daß ein solches Körperchen an seinem Ende eine deutliche Einschnürung erfährt, und daß die Spaltung (Fig. 28) dieser freien Knospe weiter vor sich gehen kann. In den Fig. 27, 29, 30 sind Spirochäten dargestellt, bei denen dieses Köpfchen nicht mehr einen geraden Stiel, sondern eine Windung vom Charakter einer Spirille trägt. Die Querteilung der Spirochäte geht entsprechend den Angaben von Schellack in der Weise vor sich, daß die Spirochäte, wenn sie eine bestimmte Länge erreicht hat, in der Mitte eine Abflachung ihrer Windungen erfährt. Diese Erscheinung ist sehr deutlich in den Fig. 1, 3, 14, 21 sichtbar. Die Fig. 7, 21 zeigen die beginnende Trennung, die in Fig. 31 zur Vollendung gelangt ist. In den Kollargolpräparaten nach Nitsche, die in den Fig. 17, 31, 32, 33, 34 und 36 dargestellt sind, ist ebenfalls häufig zu erkennen, daß einzelne Partien

der Spirochäten eine Anschwellung ihrer chromatischen Substanz zeigen. Diese Spirochäten tragen außerdem größere und kleinere endständige und seitenständige Knospen. Es ist ferner noch darauf hinzuweisen, daß die eine der beiden in Fig. 34 dargestellten Spirochäten die Erscheinung einer Querteilung aufweist, bei der die Lupenbetrachtung zeigt, daß anscheinend die Trennung durch Bildung eines feinen Zwischenfadens erfolgt ist.

X. Beobachtungen an den bei Balanitis vorkommenden Spirochäten. (Taf. XIV.)

1. Untersuchung am vitalen Präparat. Ich hatte Gelegenheit, eine große Anzahl von Fällen von Balanitis erosiva und Balanitis simplex zu untersuchen. Dabei stellte sich heraus, daß die Anzahl der Spirochäten großen Schwankungen unterlag. Ich sah Fälle, bei denen sich nur wenige und fast gar nicht bewegliche Spirochäten fanden, und andere, bei denen die Zahl der Spirochäten groß und ihre Beweglichkeit ausgesprochen lebhaft war. Die Häufigkeit der an den Spirochäten gefundenen Veränderungen war ebenfalls Schwankungen unterworfen. In einzelnen Fällen wurden zahlreiche veränderte Spirochäten gefunden, in anderen dagegen nur wenige oder gar keine. Es liegen hier also ungefähr dieselben Erscheinungen vor, wie bei kümmerlich wachsenden Kulturen und solchen mit lebhaftem Wachstum. Es wurden gefunden: Seitenknospen, die der Spirochäte innig angelagert waren (Fig. 1, 27), endständige Knospen (Fig. 20), gestielte Seitenknospen (Fig. 2, 3, 4, 5, 6, 18, 20, 21, 23, 24, 29, 31, 38, 40, 42). Ferner wurden auch grade bei Balanitisspirochäten festgestellt, daß sowohl die end- als auch die seitenständigen Knospen durch eine Halbierung ihres Körpers in zwei Hälften zerfielen (Fig. 5, 14, 16, 26, 40). Die endständigen Knospen teilten sich weiter. Dadurch war auch hier Doldenbildung nachweisbar (Fig. 38, 39, 41, 43, 46, 47, 49, 52). Die Dolden erwiesen sich als aus stärker färbbaren, dunkel tingierten einzelnen Körperchen zusammengesetzt, die teils kreisrund, teils kommaförmig (Fig. 43) ausgezogen waren. Ebenso wie früher fanden sich auch hier dicht neben der Spirochäte freie Knospen (Fig. 51) und Spirochäten mit Köpfchen und wenigen Windungen (Fig. 55, 57, 59). An den Balanitisspirochäten war ferner die Häufigkeit der Faltenbildung auffallend (Fig. 13, 33, 34). Es müßte weiter untersucht werden, ob diese Faltenbildung in einer Beziehung zur Entstehung der seiten- und endständigen Knospen steht; denn in nicht seltenen Fällen war es schwer zu unterscheiden, ob eine Faltenbildung vorlag oder ein dunkel tingierter Körper neben der Spirochäte. Etwas Sicheres läßt sich über diesen Befund nicht aussagen.

2. Die Untersuchung im Dunkelfeld wurde, wie im allgemeinen Teil bereits ausgeführt ist, mit Hilfe des Kardioidkondensors vorgenommen und ergab prinzipiell die gleichen Verhältnisse wie bei der Vitalfärbung. Es zeigten sich porzellanweiße, stark lichtbrechende Körperchen neben, am Ende und in der Mitte der Spirochäte (Fig. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8). Sie traten einzeln auf oder, wie im vital gefärbten Präparat, in mehreren Exemplaren, bis zur Bildung großer und ausgedehnter doldiger Gewächse (Fig. 7, 9—13). Die Untersuchung am fixierten Präparat ergab die gleichen Befunde wie die Untersuchung im Dunkelfelde und am vital gefärbten Präparate.

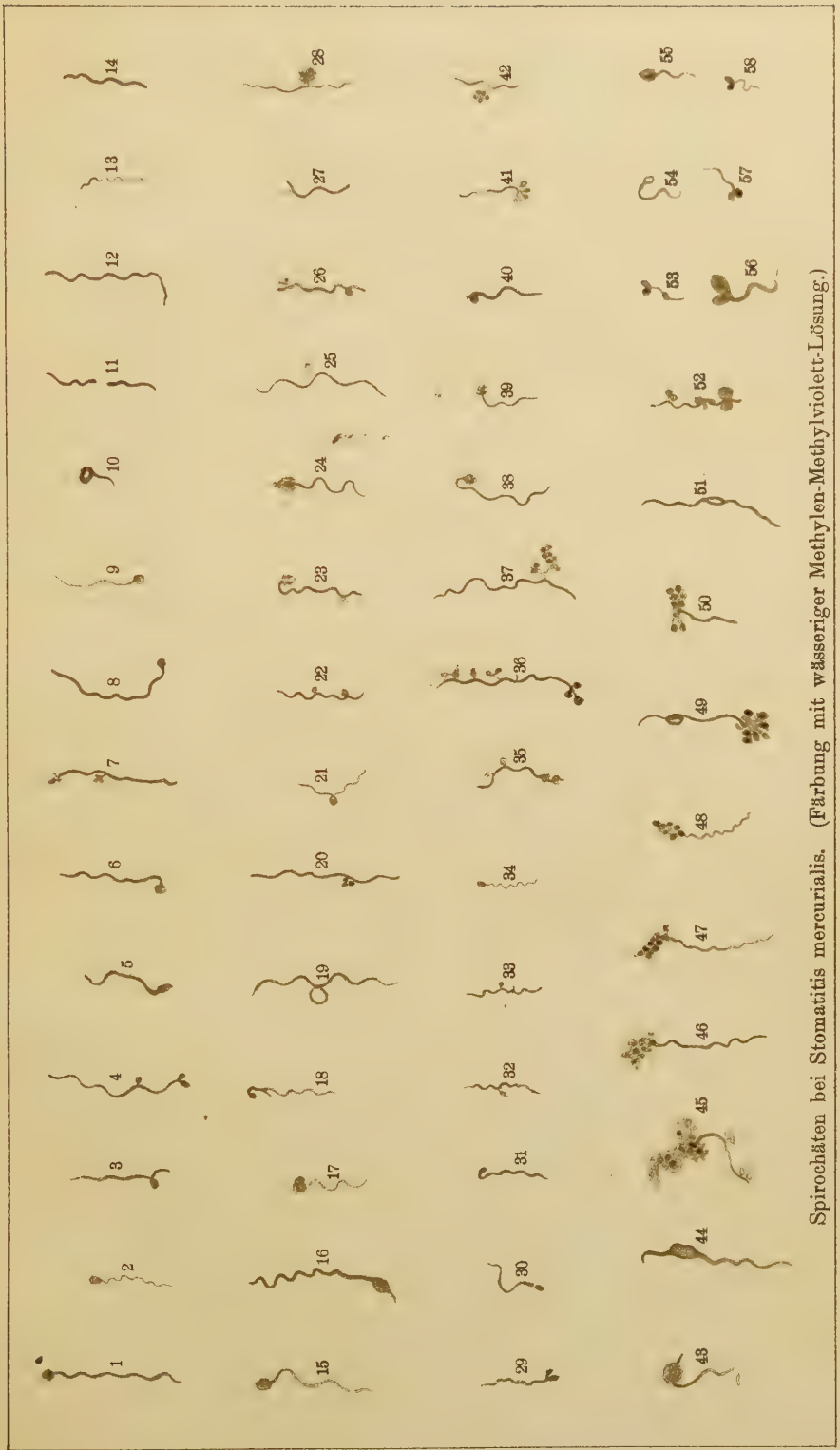


a. Spirochäten bei Balanitis. (Färbung mit wässeriger Methylen-Methylviolett-Lösung.)

b. Spirochäten bei Balanitis. (Dunkelfeld.)

Königl. Univ.-Druck. H. Stürtz A. G., Würzburg.

Verlag von Julius Springer in Berlin.



Spirochäten bei Stomatitis mercurialis. (Färbung mit wässeriger Methylen-Methylviolett-Lösung.)

Königl. Univ.-Druck. H. Stürtz A. G., Würzburg. Verlag von Julius Springer in Berlin.

XI. Befunde an den bei Stomatitis vorkommenden Spirochäten. (Taf. XV.)

Bekanntlich kommen im Munde eine große Menge verschiedener Spirochäten vor. In der nachfolgenden Ausführung ist nicht der Versuch gemacht worden, die einzelnen Arten zu differenzieren, sondern es wurde lediglich danach geforscht, ob sich auch bei den im Munde vorkommenden Spirochäten Veränderungen nachweisen lassen, die den bisherigen Befunden gleichzusetzen sind. Zur Untersuchung gelangte unter anderem auch ein Fall von schwerer Stomatitis mercurialis, den ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Professor Zinsser verdanke und der in auffälliger Weise Befunde aufwies, die alle mit den bisher geschilderten Veränderungen übereinstimmten. Es fanden sich in großer Zahl seitenständige und endständige Knospen (Fig. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 15), ferner gestielte Knospen (Fig. 7, 25, 28, 36, 37, 42), ausgesprochene Doldenbildung (Fig. 45, 46, 47, 48, 49, 50) und Längsspaltung der endständigen Knospen (Fig. 53, 56, 57, 58). An den Mundspirochäten konnte ich außerdem feststellen, daß die Teilung der Spirochäten mitunter in der Weise von statten ging (Fig. 11), daß die Spirochäten sich zu einem kaum färbbaren und kaum sichtbaren Zwischenfaden auszogen. Ferner wurde hier zum ersten Male und mit voller Sicherheit gefunden, daß im Spirochätenleib kugelige Auftreibungen entstehen können, die sich durch eine außerordentlich scharfe und tiefe Färbung auszeichnen (Fig. 16, 43, 44). Die Verschiedenartigkeit der im Munde vorkommenden Spirochäten ist auch in unseren Befunden daran zu erkennen, daß die Spirochäten eine von einander auffällig abweichende Veränderlichkeit in der Zahl, Steilheit und Dicke der Windungen zeigen, was aus den Fig. 13 und 14 hervorgeht. Auch hier wurde bei einer großen Zahl von Spirochäten Faltenbildung in der Mitte der Spirochäte angetroffen.

XII. Zusammenfassung der Befunde an Spirochäten.

1. Übereinstimmung der Befunde bei Kultur- und Gewebsspirochäten. Zunächst sei darauf hingewiesen, daß die Spirochäten der Sowadeschen Reinkulturen in allen Einzelheiten ihrer Struktur mit den Luesspirochäten des Gewebes übereinstimmten. Bei beiden fanden sich kurze, nur aus wenigen Windungen bestehende Exemplare und solche, die zu langen Ketten ausgewachsen waren (Taf. VI, Fig. 20—28, 52, 68, 70, Taf. XI, Fig. 31, 33, 39); beide zeigten Knospen, die teils gestielt, teils halbiert waren (Taf. VI, Fig. 1—7, 15, 39, 43, 49, 53, 54, Taf. XI, Fig. 1—18), Dolden (Taf. VI, Fig. 6, 55, Taf. VII, Fig. 29, 30, 32, 33, 34, Taf. XI, Fig. 19, 20, 21, 25, 27, 45, 46) und freie Knospen (Taf. VI, Fig. 15, 17, 57, 64, 66, Taf. XI, Fig. 27 bis 30). Bei beiden kommen gestreckte Formen vor. Es ist zweifellos, daß sich in den Kulturen gestreckte Formen viel häufiger finden, und daß schließlich „besondere Wuchsformen" auftreten (Taf. XI, Fig. 52—61), die bei Gewebsspirochäten nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse nicht vorkommen. Die Ursache dafür, daß in diesen Punkten eine Verschiedenheit zwischen den Spirochäten der Kultur und denen des Gewebes besteht, liegt in der durch den künstlichen Nährboden verursachten Veränderung der Wachstums-

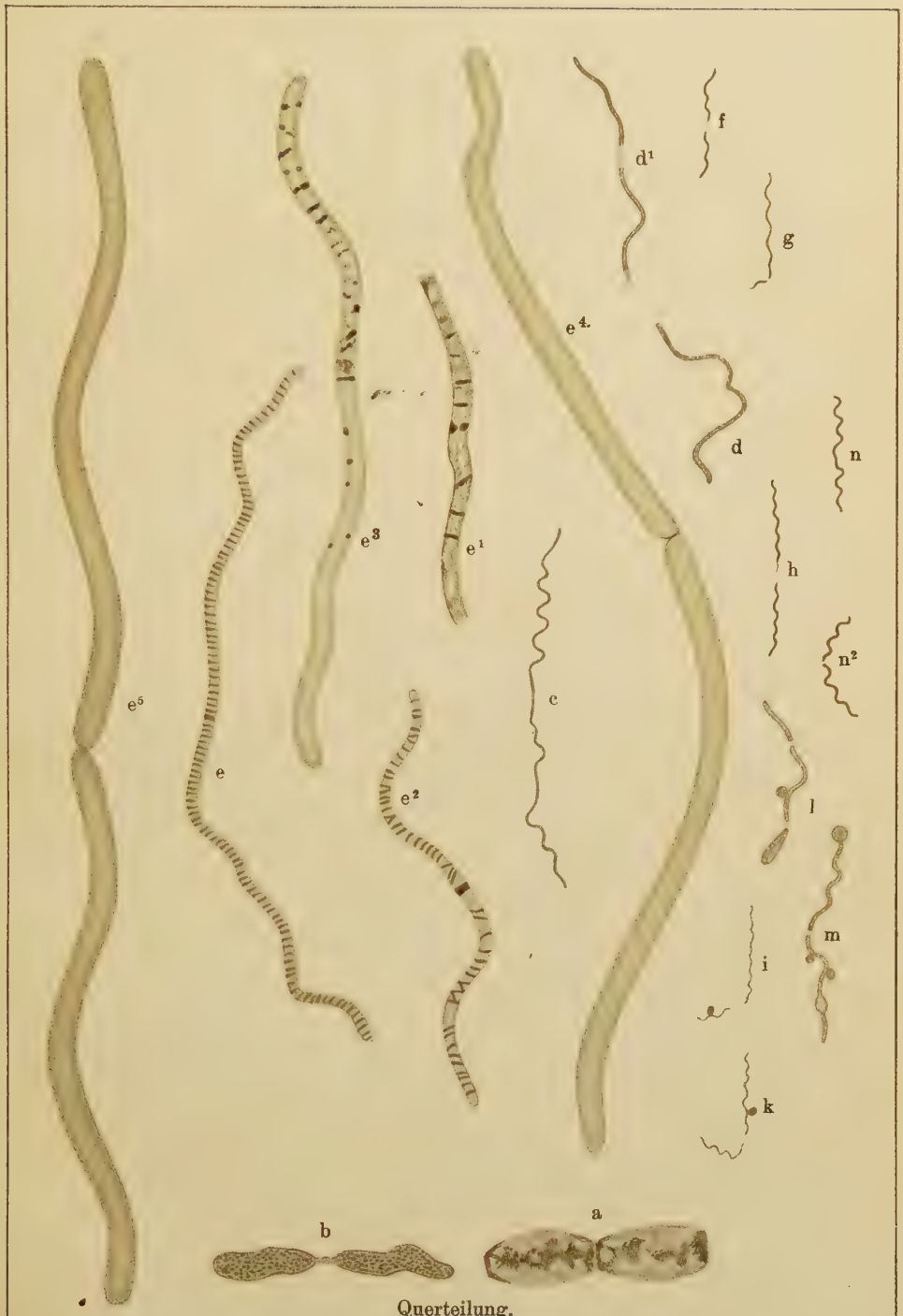
bedingungen der Spirochäten. Ebenso wie der Tuberkelbazillus im Tierkörper nur ausnahmsweise, in der Kultur aber sehr häufig Fadenformen bildet, zeigt auch die Spirochäte in der Kultur „abnorme Wuchsformen", die sie im Gewebe nicht bildet, da hier die Fortpflanzung auf dem Wege der Querteilung und Sporenbildung zu einer überaus schnellen und ins Ungeheuere gehenden Dispersion der Spirochäte führt. Sehen wir also von diesen durch die Eigenart der Kultur bedingten Wuchsformen ab, so zeigen im übrigen die Spirochäten der Sowadeschen Kultur die gleichen Strukturen wie die des Gewebes. Daraus ziehe ich den Schluß, daß die Sowadeschen Reinkulturen, entgegen der Annahme E. Hoffmanns und Noguchis, reine Pallidakulturen darstellen.

2. Kern. Undulierende Membran. Blepharoblast. Trotzdem verschiedene Methoden zur Anwendung kamen und trotzdem die Aufmerksamkeit speziell auf diesen Punkt gerichtet war, konnte eine Innenstruktur an den Spirochäten, die derjenigen der Trypanosomen ähnlich war, nicht aufgefunden werden. Weder maximale Überfärbung, noch minimale Zuführung der Farbstoffe, weder Untersuchung des vital gefärbten Präparats, noch des fixierten und des ungefärbten Präparats ließen Kern, Blepharoblast oder undulierende Membran erkennen.

Eine den Protozoen oder Trypanosomen vergleichbare Kernstruktur ist also bei den Spirochäten nicht nachweisbar. Wir fanden lediglich im Spirochätenleibe bei den Luesspirochäten des Gewebes und bei Hühnerspirillen Windungen, die sich gegenüber den anderen Partien der gleichen Spirochäte durch eine stärkere Färbbarkeit auszeichneten. Auf die Bedeutung dieses Phänomens komme ich noch zurück.

3. Geißeln. Mit Hilfe unserer Methoden, die jede Schädigung und Zerstörung der Struktur der Spirochäten ausschlossen, ist es uns nicht möglich gewesen, eine peritritische Begeißelung im Sinne von Borrel und anderen nachzuweisen, aber auch keine endständige Geißelbildung. Wir konnten, entsprechend den Angaben von Schellack, bei allen Spirochäten, die eine gewisse Länge aufwiesen, die Beobachtung machen, daß die Windungen im Zentrum der Spirochäte flacher wurden, und daß hier der erste Anfang der Querteilung zu bemerken war. Es ist also denkbar, daß die Spirochäten bei dieser Querteilung sich zu einem Faden ausziehen, der zuerst als Geißel und dann später von E. Hoffmann als „Endfaden" bezeichnet wurde. Ich möchte aber darauf hinweisen, daß dieser Endfaden auch auf eine andere Weise zustande kommen kann. Mitunter trägt die Spirochäte ein ganz feines, endständiges, sporenartiges Körperchen; dabei zieht sie sich an ihrem Ende zu einem langen Faden aus und täuscht so eine Geißel, resp. einen Endfaden vor.

4. Querteilung (Taf. XVI). Bei allen untersuchten Spirochätenarten wurden im Spirochätenleibe helle Lücken bemerkt, die, entsprechend den Befunden von Krysztallowicz, in vereinzelten Fällen von stärker gefärbten Chromatinkörperchen umgeben waren. Der Teilungsvorgang der Spirochäten gleicht genau dem der Spirillen. Man beobachtet, entsprechend den Angaben Schellacks, daß die mittleren Windungen flacher werden, wenn die Spirochäten eine gewisse Länge erreicht haben, wobei bei Pallidaexemplaren des Gewebes Refringenstypen vorgetäuscht werden. Bei diesem Modus kann es zur Ausbildung eines Zwischenfadens bei Spirillen und Spirochäten kommen (a, b, d, m, h), oder es erfolgt direkt die Querteilung (n, l, i, k), wobei



Querteilung.

a Querteilung von Sphaerotilus natans (Swellengrebel). b Querteilung von Spirillum giganteum (nach Ellis). c Querteilung von S. recurrentis (nach Mc'Kinnon). d, d¹ Querteilung von S. buccalis (Swellengrebel). e—e⁵ Querteilung von C. balbianii. f, g Mundspirochäten. h Vogelspirillose (schematisch). i, k Spirill. pallida (Kultur). l, m Querteilung bei Spirillum rubr. n, n² bei Spirochaeten gallinar. a—e⁵ aus Swellengrebel. f—n eigene Beobachtungen.

Königl. Univ.-Druck. H. Stürtz A. G., Würzburg. Verlag von Julius Springer in Berlin.

die von zahlreichen Autoren beobachtete Lückenbildung entsteht. Ob der „Zwischenfaden" später wirklich zum „Endfaden" der Spirochäten wird, läßt sich nicht sicher nachweisen. Vielleicht deuten die in Fig. 7, Taf. XVII von v. Prowazek dargestellten, mit einem freien Faden verbundenen Spirochäten darauf hin, daß ein solcher Modus möglich und denkbar ist. Sehr häufig kann jedoch auf diesem Weg die Entstehung des Endfadens nicht zustande kommen, da der Befund von Prowazeks nach meinen Erfahrungen sehr selten ist. Nach den angeführten Beobachtungen darf man als sicher annehmen, daß die Spirochäten sich durch Querteilung vermehren. Hierfür sprechen auch die Beobachtungen W. H. Hoffmanns, Sowades und Rankes. Nach den beiden ersten Autoren wachsen die Spirochäten in der Kultur, nach Ranke im Gehirn syphilitischer Föten zu ungeheuer langen Fäden aus, bei denen ein anderer Teilungsmodus als der durch Querteilung kaum denkbar erscheint. So ist das Ergebnis unserer Untersuchungen eine Bestätigung der Befunde von Robert Koch, Levaditi, Laveran, Groß, Schellack, Zettnow, Swellengrebel, Mühlens, Knapp und Novy, Doflein, Borrel, Pappenheimer, Norris, C. Fränkel, Fanthan, W. H. Hoffmann, Nakano, Shmamine, Sowade, Ranke u. a. Besonders bemerkenswert erscheint mir die Übereinstimmung mit den Angaben Swellengrebels, die darin besteht, daß die Querteilung bei den Spirochäten genau in der gleichen Weise wie bei den Spirillen erfolgt und daß deshalb in dieser Beziehung ein Unterschied gegenüber echten pflanzlichen Mikroorganismen nicht besteht.

5. Längsspaltung (Taf. XVII). Am schwierigsten ist die Frage zu entscheiden, ob bei den Spirochäten auch eine Längsteilung vorkommt. Wir konnten sowohl im vital gefärbten als auch im fixierten Kulturpräparat und in den fixierten Präparaten von Gewebs- und Hühnerspirochäten feststellen, daß Seiten- und Endknospen die Fähigkeit zur Spaltung in zwei Hälften aufwiesen, gleichgültig ob sie der Mutterspirochäte anhafteten (Fig. g, i,) oder sich von ihr losgelöst hatten (Fig. k_1, k_2). Die Halbierung der freien Knospen ist so häufig von uns beobachtet worden, daß wir die Vermehrung auf dem Wege der Längsspaltung als sicheres Ergebnis unserer Untersuchungen betrachten können. Da auch die endständigen Knospen sich teilen können (Fig. g), kann man vermuten, daß die Spaltung auf die Spirochäte übergeht, und daß auf diesem Wege eine genaue Halbierung des Spirochätenleibes, also eine Längsteilung stattfinden kann. In diesem Sinne sind die in Fig. g und h dargestellten Bilder zu deuten. Allein dieser Schluß ist nicht zwingend, da es möglich ist, daß die in Fig. h dargestellte Spirochäte einen Seitenzweig aufweist. Andererseits haben wir bei Kulturspirochäten, bei Hühnerspirillose, bei Spirochaeta dentium einzelne Exemplare beobachtet, an denen im Zentrum des Körpers eine helle Lücke auftritt, die von einer normalen Spirochätenwand umgeben ist (Fig. l, m, n). Diese Aufhellung des Spirochätenleibes stellt entweder den Beginn der vorher geschilderten Lückenbildung oder den Anfang einer vom Zentrum ausgehenden Längsspaltung dar. Wir fanden nämlich Bilder, bei denen die Spirochäten bis zu ihrer Endspitze hin genau halbiert waren, während die Endteile noch nicht Erscheinungen der Teilung zeigten (Fig. o). Es ist aber auch nicht unmöglich, daß es sich hierbei, trotz der anscheinenden Klarheit der Be-

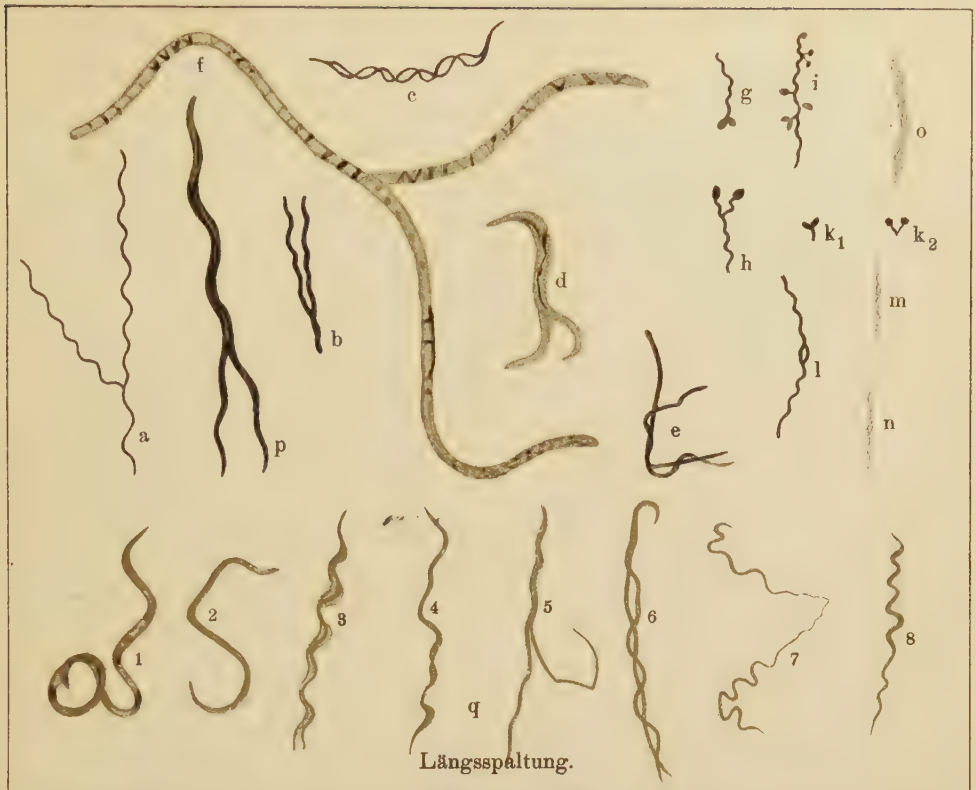
funde, um eine Verschlingung handelt, bei der sich zufällig die beiden Enden der Spirochäte genau decken, zumal Verschlingungen aller Art in großer Häufigkeit vorkommen und oft ganz fälschlich als Längsspaltung gedeutet worden sind. So lassen auch alle anderen auf der Tafel dargestellten Befunde (a—f; $q_{3, 5, 6}$) die Deutung zu, daß es sich nicht um Längsspaltung, sondern um zufällige Lagerungsbefunde handelt, während die Fig. q_7 auch das Stadium einer Querteilung darstellen kann. Immerhin ist es aber auch nicht unmöglich, daß eine Längsspaltung bei Spirochäten vorkommt.

Für bewiesen halte ich nur die Längsteilung der Spirochätenknospen, gleichgültig ob sie der Mutterspirochäte anhängen oder ob sie sich von ihr losgelöst und so ein selbständiges Dasein erlangt haben. Vermutlich verläuft in der gleichen Weise auch die Halbierung der ganzen Spirochäte als Fortsetzung der Halbierung der endständigen Knospe. Die dabei entstehenden Bilder können allerdings auch eine Deutung in dem Sinne zulassen, daß es sich um seitenständige Knospen handelt.

6. Vermehrung auf dem Wege der Knospung (Sporenbildung). Wenn es auch mit Hilfe unserer Methode nicht gelungen ist, eine Differenzierung des Protoplasmas der Spirochäten nachzuweisen, so ließ doch die Färbung des osmierten Ausstrichpräparates bei Hühnerspirillen schon am zweiten Tage, also zu einer Zeit, in der die Spirillen sich in der intensivsten Vermehrung befanden, eine höchst charakteristische Erscheinung erkennen, die vermutlich den Schlüssel dafür abgibt, in welcher Weise die Seitensprossung zustande kommt. Es fanden sich nämlich, wie das schon von Prowazek und Keysselitz durch ihre vitale Kresylmethylenblaumethode an Hühnerspirillen feststellen konnten, im Spirillenleibe stärker gefärbte Partien (Taf. XIII, Fig. 1, 2, 3, 27, 29). Die gleichen Beobachtungen konnte ich im fixierten Ausstrichpräparat an Spirochäten aus einem Primäraffekt machen (Taf. XI, Fig. 1, 13, 20, 26, 31).

Dabei erschien eine Windung der Spirochäten stärker gefärbt. Die Substanz des Zelleibes verdichtet sich an einzelnen Stellen zu kleinen noch in der Spirochäte liegenden Verdickungen, bis sie sich deutlich von der Spirochätenwindung abschnürt und nun das Bild der Spirochätenknospe darstellt. Die Tatsache, daß die Spirochäten plasmolysierbar sind, ließ bereits darauf schließen, daß sie eine innere Struktur besitzen müssen. Bestätigt wird diese Vermutung durch den Nachweis, daß die Luesspirochäten des Gewebes und die Hühnerspirillen stärker färbbare Partien zeigen, die ganz analog den Befunden bei Tuberkel- und Leprabazillen plastisch aus dem Zelleib hervortreten, den Spirochäten gestielt oder ungestielt anhängen und auch von ihnen losgelöst gefunden werden. So dürfte, wie auch ein Vergleich mit Tuberkelbazillen und Leprabazillen zeigt, die dichte Anhäufung chromophiler Substanzen innerhalb des Spirochätenleibes der Bildung der Knospen vorangehen. Diese aber sind der Ausgangspunkt für die weitere Entwicklung der Spirochäten.

Unsere Untersuchungen haben übereinstimmend ergeben, daß bei allen Spirochäten seiten- und endständige Sprossen auftreten, denen die Fähigkeit zur Spaltung innewohnt. Durch



Längsspaltung.

a Längsteilung von S. recurrentis (Mc'Kinnon 1909). b Längsteilung von S. buccalis (Mühlens u. Hartmann 1906). c Längsteilung von S. duttoni (Mayer 1908). d—e Verflechtung von S. buccalis. f Möglicherweise Längsteilung von C. balbianii. g, h, i, k, l Spir. pallida, Kultur. m Spir. dentium. n, o Hühnerspirill. p Längsspaltung nach Perrin. q 1—8 Längsspaltung der Spirochaeta gallinarum nach von Prowazek. a—f aus Swellengrebel, g—o eigene Beobachtungen.

a. Vegetationsformen von Cladothrix dichotoma (nach Zopf).
1. Zweigstück. 2. Verzweigte Pflanze. 3. Ungegliederte Schraube. 4. Gliederung in Kokken. 5. Gliederung in Stäbchen. 6. Spirillenwindungen. 7. Ungegliederte Spirochäten. 8. Gliederung in Längsstäbchen. 9. Gliederung in Kurzstäbchen. 10. Gliederung in Kokken. 11. Spirochätenartiger Zweig.
b. Wachstum der Spirochäten in langen Fadenformen im fötalen syphilitischen Gehirn nach O. Ranke.

Königl. Univ.-Druck. H. Stürtz A. G., Würzburg. Verlag von Julius Springer in Berlin.

die Teilung dieser Spirochätenknospen kommt es alsdann zu doldenartigen Bildungen, die hauptsächlich endständig, aber auch seitenständig auftreten können. Indem diese Knospen sich von der Mutterzelle loslösen, stellen sie ein Stadium in der Entwicklung der Spirochäten dar, in welchem diese Gebilde keinerlei Spirochätenform aufweisen. Da wir wissen, daß diese Spirochäten ebenso wie die Spirillen und andere Mikroorganismen durch Wachstum in die Länge größer werden, und da wir alle nur erdenklichen Übergänge von diesen primitiven und windungsfreien Formen zu ausgebildeten Spirochäten gefunden haben, so halten wir nach unserer Überzeugung den Schluß für gerechtfertigt, daß aus diesen Formen sich neue Spirochäten entwickeln. Von besonderer Beweiskraft sind nach dieser Richtung unsere Beobachtungen an freien, von der Mutterspirochäte losgelösten Dolden. Die einzelnen Doldenelemente bestehen aus lichtbrechenden und stark färbbaren Körnchen. In solchen Haufen findet man alsdann einzelne Körnchen ungestielt, andere mit einem kurzen geraden Stiel, oder bereits mit einer, zwei oder mehreren Spirochätenwindungen versehen (Taf. XI, Fig. 47—49). Man könnte diese Knospen auch Sporen nennen, wenn diese Bezeichnung nicht eine besondere Widerstandsfähigkeit gegen hohe Temperaturen voraussetzen würde. Wir halten deshalb besser an der Bezeichnung „Knospe" fest, mit der wir diese Gebilde als junge und noch nicht ausgewachsene Spirochäten charakterisieren wollen. Es muß nun betont werden, daß dieser Knospenbildung eine außerordentliche Bedeutung für die Vermehrung der Spirochäten zukommt. Sobald man gelernt hat, auf diese Gebilde zu achten, ist man überrascht, wie häufig sie im Primäraffekt, in Präparaten von Reinkulturen und von Hühnerspirillen aufzufinden sind. Mitunter sind sie so außerordentlich klein, daß sie das Auge erst wahrzunehmen vermag, wenn die Aufmerksamkeit speziell auf sie gerichtet ist. Solange sie noch ungestielt sind, ist eine Verwechslung mit Zerfallsprodukten von Zellen möglich. Sobald sie jedoch aus einem Köpfchen und einem Stiel bestehen, sind sie äußerst charakteristisch und leicht aufzufinden. Es ist also nach unserer Untersuchung zweifellos, daß Knospen und Dolden der Vermehrung der Spirochäte dienen. Diese geht also durch Querteilung und Knospenbildung, vielleicht auch durch Längsspaltung vor sich.

Rein morphologisch lassen die übereinstimmenden Befunde bei Kultur- und Gewebsspirochäten erkennen, daß die Bildung der Knospen in zwei Formen erfolgt. Sie stellen entweder ein solides, dunkel tingiertes, im ungefärbten Präparat stark lichtbrechendes Körperchen dar, das die Fähigkeit hat, sich zu teilen, oder es erscheinen am Ende (Taf. XI, Fig. 10) oder an der Seite der Spirochäte (Taf. XI, Fig. 2) meist ovale protoplasmatische Körper, in denen eine Differenzierung des Protoplasmas an zwei verschiedenen Polen (Taf. X, Fig. 31, Taf. VI, Fig. 31, 39) zu dunkeln, stark färbbaren Körperchen stattfindet. Es scheint, daß jedes dieser Körperchen zu einer Knospe oder Spore werden kann, da beobachtet wurde, daß von diesen Körperchen Spirillenwindungen abgehen. Schließlich sei ausdrücklich hervorgehoben, daß die Bildung junger Spirochäten auch aus Knospen und Dolden erfolgen kann, die noch mit der Mutterzelle in Verbindung stehen. Der Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung wird durch die schon früher erwähnte Be-

obachtung erbracht, daß häufig aus Dolden, die sich am Ende der Spirochäte befinden, junge Spirochäten mit wenigen Windungen herausragen. (Taf. XI, Fig. 20). Alle diese Erfahrungen lehren uns, dass die Dolden Fruktifikationsorgane der Spirochäten darstellen und dass ihre einzelnen Elemente ebenso wie die Spirochätenknospen die Jugendformen, vielleicht auch die Dauerformen der Spirochäten sind.

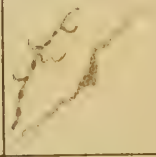
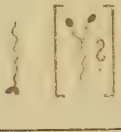
7. Die Stellung der Spirochäten im System.

a) Übereinstimmung der Spirochäten mit pflanzlichen Mikroorganismen in bezug auf die Art der Fortpflanzung (Taf. XVIII). Wir konnten nachweisen, daß die Spirochäten weder einen Kern, noch eine undulierende Membran, noch einen Blepharoblast und end- oder seitenständige Geißeln besitzen. Damit ist ihre Einreihung unter die Protozoen nicht mehr möglich. Bei der Frage, ob sie zu den pflanzlichen Parasiten zählen, ist nicht entscheidend, daß sich die Spirochäten durch Querteilung vermehren. Nach Margarete Zuelzer, Schellack und anderen Forschern können sich Protozoen längs- und querteilen. Die Natur hat bei diesen niederen Lebewesen keine so scharfe Grenze gezogen. Für die Flagellaten wird immer Längsteilung postuliert. Dagegen besitzen wir nach Zettnow in den Oszillatorien typische, sich durch Querteilung vermehrende Flagellaten. Ebenso kommt Längsspaltung auch bei Bakterien vor (Margar. Zuelzer).

Ausschlaggebend ist einzig und allein der Umstand, daß die Spirochäten genau die gleiche Vermehrungsweise durch Sprossung aufweisen, wie die anderen pflanzlichen Parasiten. Die beifolgende Tabelle enthält eine Zusammenstellung aller untersuchten Mikroorganismen. Sie zeigt, daß bei allen Spirochäten seiten- und endständige Knospen auftreten, die frei werden und wieder zu neuen Parasiten auswachsen können. Das Gleiche ist bei Tuberkelbazillen, Leprabazillen, den Gärtnerschen Enteritisbazillen, dem Paratyphus B-Bazillen und auch bei Spirillum rubrum und Spirillum tyrogenum der Fall. Besonders wichtig erscheint mir der Nachweis, daß die freien Knospen bei allen genannten Erregern fast identisch in ihrer Form erscheinen. Auch die frühesten Jugendformen bei Spirillen und Spirochäten zeigen noch eine große Ähnlichkeit. Die genannten Mikroorganismen stimmen ferner darin überein, daß sie sämtlich Doldenbildung und seitliche Verzweigungen aufweisen.

Der Umstand, daß einerseits kein für Protozoen charakteristischer Bau aufgefunden werden konnte, andererseits die Fortpflanzungsvorgänge der Spirochäten mit denen der genannten Bakterien identisch sind, beweist die Zugehörigkeit der Spirochäten zum Pflanzenreich.

Da nur der geschilderte Modus der Fortpflanzung beobachtet wurde, aber niemals Gebilde und Formen, wie sie von Wechselmann und Löwenthal, Roß und Mc Donagh beschrieben worden sind, so ist bewiesen, daß es bei den Spirochäten einen Entwicklungszyklus wie bei Protozoen nicht gibt. Die Spirochäten vermehren sich vielmehr, wie das am schärfsten Groß postuliert hat, genau so wie andere Bakterien, nämlich durch Querteilung und Sprossenbildung. Mit dieser Feststellung ist der unwiderlegliche Beweis für die pflanzliche Natur erbracht, und aus diesem Grunde sind auch alle Schlußfolgerungen

	Seiten- und endständige Knospen	Dolden-bildung	Freie Knospen und Jugend-formen	Teilung der Knospen und Längsspaltg.	Seiten-sprossung
Tubercul. hum. Reinkultur					
Tubercul. bov. Reinkultur					
Leprabazillen aus einem Leprom nach Behandlung mit 10 % Antiformin					
Paratyphus B. Reinkultur					
Gärtner'sche Enteritisbazillen Reinkultur					
Spirochaeta gallinar.					
Mundspirochäten (Stomatitis mercur.)					
Spirill. rubr.					
Spirochaeta pallida Reinkultur					

Königl. Univ.-Druck. H. Stürtz A. G., Würzburg. Verlag von Julius Springer in Berlin.

bezüglich der Analogie zwischen der Lues und der Trypanosomerkrankungen hinfällig und beruhen nur auf äußeren Ähnlichkeiten im Verlaufe der genannten Krankheiten. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Spirochäten in bezug auf ihren Fortpflanzungstyp die meiste Ähnlichkeit mit den Spirillen aufweisen. Hier wie dort erfolgt die Querteilung entweder durch eine Lückenbildung oder in der Weise, daß die beiden sich trennenden Hälften durch eine feine Protoplasmabrücke miteinander verbunden sind. Bei beiden treten seiten- und endständige Körperchen auf, die sich von der Mutterzelle loslösen und zu neuen Spirillen resp. Spirochäten auswachsen, indem aus diesen freien Körperchen zunächst ein gerader und alsdann ein spiralig gewundener Fortsatz herauswächst. Dazu kommt, daß auch die immer wieder als Unterschied zwischen den Spirillen und Spirochäten angeführte Flexibilität den Spirochäten allein nicht zukommt. Ebenso wie Swellengrebel bei Spirillum giganteum habe ich bei Spirillum rubrum und tyrogenum Faltenbildung und Verschlingungen aller Art beobachtet (Taf. Vb, Fig. 8, 9, 10, Taf. Vc, Fig. 7), also Vorgänge, wie wir sie bei den Spirochäten seit langer Zeit kennen. Es entspricht demnach nicht den Tatsachen, wenn die Spirillen als starr und die Spirochäten als flexibel dargestellt werden; zwischen ihnen bestehen nach dieser Richtung hin keine absoluten, sondern nur graduelle Unterschiede.

b) Die Reaktion der Spirochäten gegenüber dem taurocholsauren Natrium. Als ein weiterer Beweis für die Protozoennatur der Spirochäten wird ihr Verhalten gegenüber dem taurocholsauren Natrium angeführt. Man findet allgemein angegeben, daß taurocholsaures Natrium im Gegensatz zu Protozoen und Spirochäten die Bakterien, mit Ausnahme der Pneumokokken, nicht löst. Demgegenüber stellt Mandelbaum fest, daß außer den Pneumokokken auch Streptokokken und Diplokokken durch das genannte Reagens gelöst werden. Swellengrebel fand, daß eine 10%ige Lösung Aufquellung und Verlust der Spirillenform bei Spirillum giganteum zur Folge hatte. Nach 12 Stunden war nur noch eine schleimige Masse zu finden; bei der Färbung konnten noch feinste Spirillenfäden nachgewiesen werden. Gonder und Margarete Zuelzer fanden die Spirochaeta gallinarum, pallida und recurrens noch einige Stunden nach Zusatz starker Lösungen von taurocholsaurem Natrium gut beweglich. Diese Angaben zeigen, daß die Spirochäten erstens nicht von dem genannten Reagens gelöst zu werden pflegen und daß zweitens auch Bakterien im gleichen Sinne beeinflußt werden wie Protozoen und Spirochäten. Es ist deshalb falsch, aus einer chemischen Reaktion, die gleichartig auf Spirochäten, Protozoen und Bakterien wirken kann, eine Verwandtschaft der Spirochäten zu den Protozoen herzuleiten.

c) Die angebliche Verwandtschaft der Syphilis mit der Schlafkrankheit. Es wird ferner zum Beweise für die Protozoennatur der Lues die durch das Trypanosoma gambiensi hervorgerufene „Schlafkrankheit" herangezogen, bei der in England durch Voit, in Deutschland durch Spielmeyer Hirnveränderungen aufgefunden wurden, die denen der Paralyse histologisch recht ähnlich sind. Bei großer Vorsicht in der Deutung seiner Resultate glaubte Spielmeyer bereits eine Bestätigung der biologischen Forschung

durch die klinischen und pathologisch-anatomischen Tatsachen postulieren zu dürfen: „Wie zwischen den Erregern so bestehen nahe Beziehungen zwischen den durch sie erzeugten anatomischen Veränderungen und ihren klinischen Krankheitsäußerungen".

Dieser Hypothese tritt jedoch ein so hervorragender Kenner der zerebralen Lues wie O. Ranke mit größter Reserve gegenüber. Er weist darauf hin, daß gegen die ihr hauptsächlich zugrunde liegende Anschauung Schaudinns: es bestehe eine biologische Verwandtschaft zwischen Trypanosomen und Spirochäten, gewichtige Bedenken vorgebracht worden sind, welche durch die von ihm selbst beobachteten Bilder der Spirochätenfäden bestärkt werden. Auch die klinischen Tatsachen sind nur mit allergrößter Vorsicht zu bewerten; denn es bedarf nach Ranke kaum eines Hinweises darauf, welchen Schwierigkeiten die Würdigung von Gehirnprozessen begegnet und wie verkehrt es wäre, bei zwei symptomatisch und in ihrem Verlauf ähnlichen Krankheiten des Zentralnervensystems auf eine ätiologische Verwandtschaft derselben zu schließen.

Endlich aber — und mit besonderem Nachdruck — betont Ranke, daß ausgewissen histo-pathologischen Ähnlichkeiten der Schlafkrankheit einerseits und der progressiven Paralyse andererseits durchaus nicht auf nähere verwandtschaftliche Beziehungen zwischen diesen beiden Krankheiten geschlossen werden darf. Sowohl die Schlafkrankheit wie die Paralyse sind ausgebreitete entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems; bei beiden finden sich weitgehende Zellausfälle und sekundäre Strangdegenerationen. Die pathologische Bedeutung der letzteren, welche bei den zwei Erkrankungen ähnlich lokalisiert zu sein scheinen, entzieht sich einstweilen völlig unserer Beurteilung, solange uns die feineren histologischen Eigentümlichkeiten der verschiedenartigen Degenerationsformen noch unbekannt sind. Die entzündlichen Veränderungen aber, die bei der Schlafkrankheit in mancher Beziehung (betr. Ausbreitung, Lokalisation und Beteiligung der einzelnen zelligen Elemente), von denen der Paralyse erheblich abzuweichen scheinen, erlauben nach Ranke noch weniger ein Urteil über eine biologische Ähnlichkeit der schädigenden Agentien. Es sind nämlich sowohl aus dem fötalen und kindlichen als auch aus dem tierischen Gehirne ausgebreitete, entzündliche Prozesse bekannt, welche der paralytischen Erkrankung des Menschen wohl noch ähnlicher sehen können, als die Veränderungen bei der Schlafkrankheit, ohne daß wir für sie eine Trypanosomen- oder Spirochäteninfektion verantwortlich machen könnten; und experimentelle Untersuchungen Nissls haben gezeigt, daß die verschiedensten künstlichen Reize der Paralyse ähnliche Rindenveränderungen hervorzurufen vermögen.

Spielmeyer weist selbst darauf hin, daß die von pathogener Hefe bedingten pathologischen Veränderungen mit jener der Schlafkrankheit und Paralyse viel Übereinstimmung zeigen. Auch das histologische Bild der Rindertuberkulose hat mit dem der Paralyse Züge gemein. Im Gegensatz zur Spirochäteninfektion des Gehirns bei der kongenitalen Syphilis scheinen Trypanosomeninfektionen in erster Linie zu einer Verlegung der Gefäße durch Parasitenhaufen (Try-

panosomenthromben) und im Anschluß daran zu Blutungen und herdförmigen Entzündungsprozessen zu führen.

Diese kurzen Angaben genügen wohl, um zu zeigen, daß nicht nur wesentliche Unterschiede zwischen dem pathologisch-anatomischen Bild der Schlafkrankheit und der Paralyse bestehen, sondern daß auch ganz andere bekannte und unbekannte Noxen, Hefezellen und Tuberkelbazillen Bilder erzeugen können, die denen der Paralyse und der Schlafkrankheit ähnlich sind. Spielmeyer fehlte das wichtigste Glied in der Beweiskette für seine Theorie, nämlich die Bestätigung der Lehre von der Protozoennatur der Spirochäten.

Hier sei darauf hingewiesen, daß viele Autoren vor und auch nach der Entdeckung der Spirochäten die Syphilis für eine Krankheit erklärten, die weitgehende Analogien mit der Lepra und der Tuberkulose in bezug auf klinische und histologische Einzelheiten aufweist. In den letzten Jahren ist nach der Entdeckung der allergischen Hautreaktionen durch v. Pirquet von Neisser, Finger und besonders von Jadassohn auf die Ähnlichkeit des Ablaufs dieser Erscheinungen bei der Tuberkulose, Syphilis und Lepra hingewiesen worden. „Auch bei der Tuberkulose", schreibt Jadassohn im Aprilheft 1913 der Jahreskurse für ärztliche Fortbildung, „läßt sich also an der Haut demonstrieren, was ich u. A. für die Syphilis schon vor langem behauptet habe, daß die Umstimmungserscheinungen im Organismus, die wir jetzt als Allergie bezeichnen, die Krankheitsform und deren Verlauf bedingen, nur daß diese nicht so regelmäßig vor sich gehen wie bei der Syphilis, wo die sekundären und tertiären Symptome ihr charakteristischer Ausdruck sind. Dabei ist es vor allem der Organismus, der die für die einzelne Krankheitsform charakteristische Mikrobenzahl und die histologische Struktur bedingt, die in einem bestimmten Verhältnis zueinander stehen". Analoge Betrachtungen haben Jadassohn und andere Kliniker bei der Syphilis angestellt. Jadassohn weist nicht nur auf die Differenzen in der sekundären und tertiären Lues hin, sondern auch auf die maligne Lues, deren akute ulzeröse Erscheinungen mit ihren spärlichen oder nicht nachweisbaren Spirochäten an manche Tuberkulide erinnern. Dabei ist nach Jadassohn die starke Reaktion des Gesamtorganismus bei dieser exzeptionellen Syphilisform den intensiven Allgemeinreaktionen der Tuberkulidträger auf Tuberkulin an die Seite zu stellen. Ganz ebenso liegen die Verhältnisse bei den Dermatomykosen (B. Bloch) und bei der Lepra (Jadassohn). Über diese äußert sich Jadassohn folgendermaßen: „Entsprechende Erwägungen habe ich auch bei der Lepra angestellt, der dritten der großen chronischen Infektionskrankheiten, mit ihrer ganz besonderen Vorliebe für Haut und Nerven. Auch hier haben wir akute Reaktionen in der Haut und in den Nerven, welche zu der im ganzen benigneren, aber mit lokal größerer Zerstörung einhergehenden bazillenarmen Lepra maculoanaesthetica führen, und bei mangelnder primärer Reaktionsfähigkeit, bzw. bei sich zu spät einstellender Allergie die enorm bazillenreiche Lepra tuberosa; auch hier sehen wir, daß mit augenscheinlich allmählich eintretender Allergie die letztere in die erstere übergehen, daß gelegentlich aber auch das Umgekehrte stattfinden kann, ganz ebenso wie ein Lupus bei schwerer miliarer Tuberkulose bald einmal ausheilt, bald in eine bazillenreiche ulzeröse Tuberkulose sich umwandelt. Auch

hier haben wir bei der benigneren, weil reaktionsfähigeren Form akute Eruptionen in Form von Blasen und Nekrosen, die meines Erachtens am besten durch hämatogenen Bazillenimport in die Haut erklärt werden können. Auch hier haben wir bei der bazillenreichen Form ein relativ unspezifisches Granulationsgewebe, bei der bazillenarmen ein Gewebe, das der Tuberkulose zum Verwechseln ähnlich sehen kann, wie bei der tertiären spirochätenarmen Lues".

So dürfte es kein Zufall sein, daß Tuberkulose, Syphilis, Lepra und Dermatomykosen gleichsinnige allergische Hautreaktionen auslösen und daß bei allen diesen Erkrankungen Erscheinungen der Immunität ihren klinischen Ablauf in hohem Maße beeinflussen. Erinnern wir uns ferner an die Reaktion der an Lepra, Syphilis und Mykosen leidenden Kranken auf die Verabreichung von Jod, so sehen wir auch in diesem Verhalten ein Moment, das zusammen mit allen anderen klinischen und allergischen Erscheinungen für eine Verwandtschaft der Erreger dieser Krankheitsgruppen zu sprechen scheint.

Bezüglich der Übereinstimmung des Krankheitsverlaufes der Lepra und der Syphilis hat sich Nonne im Jahre 1909 folgendermaßen ausgesprochen:

Ich muß hier wieder auf die Analogie verweisen, die mir zu bestehen scheint zwischen der echt syphilitischen, d. h. gummösen Erkrankung des Nervensystems einerseits, der metasyphilitischen Erkrankung — Tabes, Paralyse — andererseits und den zwei verschiedenen Formen der Lepra, der Lepra anaesthetica und der Lepra tuberosa. Ich habe 1904 gelegentlich meines Referates über die Lehre von der Lepra anaesthetica, die ich vor dem internationalen Dermatologen-Kongress in Berlin vortrug, schon hierauf hingewiesen, also zu einer Zeit, als der Syphiliserreger noch nicht gefunden war.

Ich sagte damals: „Die Syphilis wirkt auf dreierlei Weise aufs Nervensystem: erstens, indem sie spezifisch-syphilitische gummöse Veränderungen überall in den peripheren und zentralen Teilen entstehen lassen kann, welche sekundär das Nervengewebe in Gestalt von Reizung und Lähmung schädigen, zweitens, indem sie Gefässveränderungen schafft, welche durch Verengerung und Verschließung des Lumens zu sekundären Ernährungsstörungen im Nervengewebe führen, und drittens, indem sie primäre Degenerationen an Nervenkernen herbeiführt. Die erste und zweite Kategorie ist die häufige und gewöhnliche, die dritte Kategorie ist außerordentlich selten und fußt nur auf einzelnen Beobachtungen. Endlich haben wir als syphilitische Nachkrankheiten die Tabes und die Paralyse, wenigstens bin ich überzeugter Anhänger der Fournier-Erbschen Lehre; die genannten zwei Krankheiten fassen wir mit v. Strümpell als den Ausdruck der deletären Einwirkung des Syphilistoxins auf das zentrale Nervensystem auf, welches hier in Gestalt einer primären Parenchymdegeneration erkrankt."

Meine Herren, ich weiß sehr wohl, daß der Vergleich zwischen Syphilis und Lepra in sehr vielen Punkten hinkt, und daß die Lepra in klinischer und anatomischer Hinsicht mit einer zweiten chronischen Infektionskrankheit weit größere Ähnlichkeit hat, nämlich der Tuberkulose. Aber fürs Nervensystem trifft dies nicht zu. Das Nervensystem wird von der Tuberkulose nur durch spezifisch-tuberkulöse pathologisch-anatomische Veränderungen und — selten — durch tuberkulöse Gefäßerkrankungen geschädigt, eine primäre Schädigung der Nervensubstanz, welche zu einem charakteristischen klinischen Krankheitsbilde führt, gibt es bei der Tuberkulose nicht.

Bei der Lepra würde der ersten Kategorie der syphilitischen Erkrankung des Nervensystems die tuberöse Form entsprechen: hier leidet das Nervensystem auch nur sekundär, wie bei der Syphilis.

Bei der Lepra würde die zweite Kategorie der syphilitischen Erkrankung des Nervensystems, also die sekundäre Schädigung durch die Erkrankung der Gefäße, fortfallen, denn die Erkrankungen der Gefäße sind bei der Erkrankung des Nervensystems sekundäre oder gleichzeitige.

Hingegen entsprächen der dritten Kategorie der Beobachtungen von Ganglienzellenerkrankungen in den Spinalganglien und im Rückenmark, und der vierten Kategorie, nämlich der syphilitischen Nacherkrankung Tabes dorsalis, entspräche die Lepra nervorum.

Die Lepra nervorum bietet, wie die Tabes, ein im allgemeinen charakteristisches und trotz weitgehender individueller Verschiedenheiten immer erkennbares Bild; auch sie trägt im allgemeinen einen progressiven Charakter, kann aber auch zum Stillstand kommen, auch sie kann sich kombinieren mit der tuberösen Form der Nervenerkrankung, wie sich die Tabes mit spezifisch-syphilitischen Erkrankungen am Nervensystem verbinden kann, auch sie befällt die einen Familienmitglieder, während die tuberöse Form andere Mitglieder derselben Familie ergreift, so wie wir im Gebiete der Syphilis in einer Familie ein Mitglied an Tabes oder Paralyse, andere an spezifisch-syphilitischer Nervenerkrankung erkranken sehen. Auch bei der Lepra nervorum ist der Befund am Nervensystem an sich kein spezifisch-lepröser, wie bei der Tabes der pathologisch-anatomische Befund kein spezifisch-syphilitischer ist; bei der Lepra tuberosa wimmelt es von den spezifischen Erregern, bei der Lepra anaesthetica dauerte es sehr lange, bis derselbe überhaupt in ganz vereinzelten Fällen und da nur äußerst spärlich, nachgewiesen wurde. So ist auch die Spirochäte in den gummösen Gebilden nachgewiesen, bei den metasyphilitischen Erkrankungen bisher noch nicht.

Bei beiden Krankheiten sind die Veränderungen der Gefäße nur die einer einfachen chronischen Erkrankung. Während aber bei der Tabes die anatomische Erkrankung ganz vorwiegend eine solche des zentralen Nervensystems, speziell des Rückenmarks, ist und die Erkrankungen der peripheren Nerven zwar vorhanden, aber gering sind, ist im Gegenteil bei der Lepra die nachweisliche anatomische Erkrankung eine ganz vorwiegend in den peripheren Nerven ablaufende und im Rückenmark — soweit wir bis heute erfahren haben — weit geringere. Auch in dem Streit über den Ausgangspunkt der Erkrankung brauchen die beiden Krankheiten Tabes dorsalis und Lepra nervorum einen Vergleich nicht zu scheuen: bei der Tabes hat man bekanntlich hin und her gestritten darüber, ob der Prozeß ausgeht von den peripheren Nerven und somit als aszendierend zu betrachten ist, ob der Prozeß zuerst einsetzt in den Intervertebralganglien oder ob er zuerst im Rückenmark selbst sich etabliert; in bezug auf das Rückenmark endlich hat man darüber diskutiert, ob die Meningen, ob speziell die Eintrittsstelle der hinteren Wurzeln oder ob in der weißen Substanz der Hinterstränge selbst der Prozeß seinen Anfang nimmt. Analog haben Sie gehört, daß bei der Lepra nervorum die Diskussion sich darin bewegt hat, ob in den peripheren Nerven der Prozeß ein deszendierender oder aszendierender ist, ob eine Meningitis spinalis das Primäre ist, ob die Rückenmarkserkrankung in den Hintersträngen eine sekundäre von der Peripherie, hinteren Wurzeln, Spinalganglien, peripheren Nerven, fortgeleitete oder primäre endogene Schädigung ist.

Noch eine weitere Analogie ist die: in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle leidet beim Tabiker der allgemeine Ernährungszustand; jeder Neurologe weiß, daß der „normale Tabiker", wenn ich so sagen darf, abmagert und eine leichte Kachexie bietet. Von der Lepra nervorum ist Ihnen allen das bekannt, im direkten Gegensatz zur Lepra tuberosa: bei ihr tritt, wie bei den von der spezifisch-syphilitischen Erkrankung des Nervensystems Betroffenen, eine Kachexie erst ein, wenn Komplikationen den Allgemeinzustand schädigen.

Ferner sind auch die „Schübe" der Lepra nervorum nicht ganz ohne Analogie bei der Tabes, denn auch sie kann lange stationär sein, um plötzlich schnell progressiv zu werden; solche akute Progressionen können sich auch bei der Tabes wiederholen. Wie die Lepra nervorum zum Stillstand kommen kann, so kann auch die Tabes zum Stillstand kommen: das erste, die „Schübe", sind bei der Tabes viel seltener, das zweite, das zum Stillstandkommen, bei der Tabes viel häufiger als bei der Lepra nervorum.

Endlich ließe sich vielleicht noch eine Analogie finden: In der Lepraliteratur finde ich hier und da, besonders auch bei Ehlers, es ausgesprochen, daß die Lepra nervorum eine abgeschwächte Form der Lepra, gegenüber der Lepra tuberosa darstellt: von der Tabes dorsalis wissen wir, daß sie überaus häufig, man kann sagen, in der Regel nach leicht verlaufenden Syphilisinfektionen auftritt, und daß im allgemeinen die Tabes auch zeitlich später nach der syphilitischen Infektion als die echt syphilitische Nervenerkrankung auftritt.

Von vielen Lepra-Forschern ist es ausgesprochen worden, daß die Lepra anaesthetica oder, mit ihrem anderen Namen, die Lepra nervorum, das Produkt sei eines besonders zum Nervensystem Attraktion besitzenden Virus; das ist derselbe Gedanke, der von Fournier, später von anderen ausgesprochen wurde und der neuerdings von der Heidelberger Klinik aus (Erb, Fischler) und auch von A. Westphal wieder verfochten wurde.

XII. Kritik der Befunde. (Tafel XIX.)

Als ich auf der Naturforscherversammlung in Wien im September 1913 über meine Beobachtungen berichtete, erfuhr ich eine fast vollständige Ablehnung. Die meisten Diskussionsredner, die sich, allerdings ohne sie nachgeprüft zu haben, zu ihnen äußerten, hielten sie für Anlagerungen von Fremdkörpern, für plasmolytische, plasmoptytische und degenerative Erscheinungen. Ich widme deshalb der Kritik meiner Befunde eine ausführliche Besprechung.

1. Farbstoff- und Nährbodenanlagerungen. Gegenüber dem Einwand, daß sich Farbstoffniederschläge aus den Lösungen den Spirochäten auf- und anlagern und so die geschilderten Veränderungen an ihnen vortäuschen, ist zu bemerken, daß ein so grober Untersuchungsfehler ausgeschlossen ist. Abgesehen davon, daß alle Farbstoffniederschläge an Kontrolluntersuchungen studiert wurden und sich durch ihre Größe und Gestalt genau von den von uns beschriebenen Erscheinungen unterschieden, ist dieser Einwand dadurch hinfällig, daß die gleichen Erscheinungen auch im Dunkelfeld und im Kollargolpräparat nach Nitsche nachgewiesen wurden, also durch zwei Methoden, die von vornherein jede Berührung der Spirochäten mit Farbstoff ausschlossen. Dieselben Gründe sprachen auch dagegen, daß es sich um eine Anlagerung von Nährbodenbestandteilen handeln könnte. Dieser Einwand ist schon etwas gewichtiger, weil diese Bestandteile sich bei der vitalen Färbung sehr deutlich und intensiv mitfärben und vielleicht dadurch die Veranlassung zu einer Verwechslung mit Dolden geben könnten. Allein auch hier ist es wieder die regelmäßige Gestalt der Dolden, die eine Verwechslung mit Nährbodenbestandteilen unmöglich macht. Dazu kommt, daß bei der Untersuchung im Dunkelfeld die lichtschwachen Spirochäten immerhin ein noch etwas stärkeres Lichtbrechungsvermögen besitzen, als der ebenfalls das Licht schwach brechende Sowadesche Nährboden. Alle Dolden und Knospen an den Spirochäten sind nun durch ihr besonders intensives Lichtbrechungsvermögen und durch ihren eigentümlichen porzellanweißen Glanz von den Spirochäten selbst und auch vom Nährboden zu unterscheiden und damit ist wohl eine Verwechslung mit Nährbodenbestandteilen ausgeschlossen. Endgültig widerlegt wird dieser Einwand durch die Befunde an den mit Osmiumsäure fixierten und mit Pappenheims Panchrom gefärbten Ausstrichpräparaten. Bei diesem Vorgehen färbte sich nämlich, wie an den Mikrophotographien nachweisbar ist, der Nährboden ganz zart, während Spirochätenknospen und Dolden tief dunkelrot erschienen. Es lassen also die Methoden der Beobachtung im Dunkelfeld, im fixierten Ausstrichpräparat und im Kollargolpräparat nach Nitze eine sichere Unterscheidung der Nährbodenbestandteile von echten Spirochätenanhängen zu. Außerdem muß man sich überlegen, wie eine Anlagerung eines Fremdkörpers eine mit einem Stiel und einem Kopf versehene Spirochätenknospe vortäuschen soll. Man müßte sich dann schon an die absurde Vorstellung gewöhnen, daß eine Spirochäte einen Fortsatz besitzt, der an seinem Ende einen Fremdkörper aufspießt und daß ein so aufgespießtes Farbstoffkörnchen in der Mitte halbiert wird. Ein so

barocker Gedankengang wird dem unmöglich erscheinen, der die von mir beschriebenen Veränderungen selbst eingehend geprüft hat. Es ist deshalb nach meiner Überzeugung unmöglich, daß eine in der Kultur, im Primäraffekt, bei Balanitis, Mund- und Vogelspirochäten, Tuberkelbazillen, Leprabazillen und Spirillen regelmäßige und konstante Erscheinung in irgendeinem Zusammenhange mit einer Anlagerung fremder Bestandteile stehen soll. Aus allen angeführten Gründen halte ich diesen Einwand für ausgeschlossen.

Es erhebt sich nun weiter die Frage, ob nicht etwa den von uns benutzten Färbemethoden die Eigenschaft innewohnt, den Plasmainhalt der Spirochäten so zu verändern, daß auf diesem Wege die von uns beschriebenen Bilder entstehen können. Es sind dies die Einwände der Plasmolyse (Kreibich) und der Plasmoptyse, die von E. Hoffmann und von Lipschütz gegen meine Befunde erhoben worden sind.

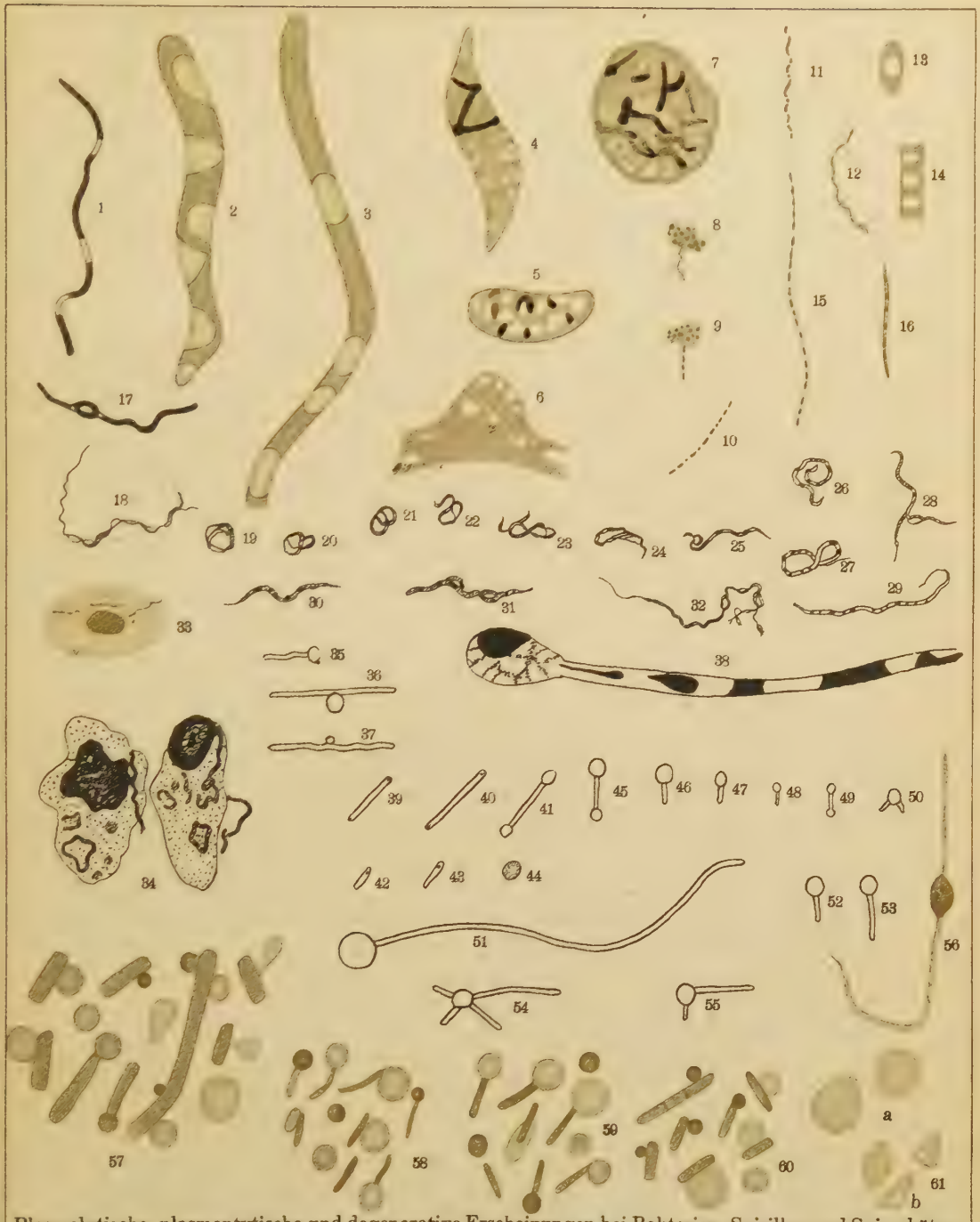
2. Der Einwand der Plasmolyse. Unter Plasmolyse versteht man bekanntlich das Zurückweichen des Zellinhaltes von der Zellmembran und die gleichzeitig eintretende Verdichtung und Kontrahierung des Protoplasmas zu einem oder mehreren lichtbrechenden Körperchen. Die Plasmolyse kommt nur bei lebendem Zellinhalt vor und bedeutet nicht die Abtötung des Protoplasmas. Die Plasmolysierbarkeit der Spirochäten ist Gegenstand eifrigster Untersuchungen gewesen, zumal da man versucht hat, sie zur Entscheidung der Frage zu benützen, ob die Spirochäten zu den Protozoen oder zu pflanzlichen Mikroorganismen gehören. Zettnow hat an Rekurrensspirochäten durch Färbung mit Eisenhämatoxylin und Eosin die äußerste Schicht des Spirochätenkörpers als feines Ektoplasma dargestellt. Es war also die Möglichkeit gegeben, daß die Spirochäten zu den plasmolysierbaren Mikroorganismen gehören, zumal da Swellengrebel ihre Plasmolysierbarkeit nachgewiesen hat. Hölling bestritt zwar diese Angabe, verwechselte aber nach Groß die Membran der Cristispiren mit der Crista selbst, die sich oft auch bei gut fixierten Präparaten stellenweise vom Körper abhebt. Dem gleichen Irrtum soll nach Groß auch Gonder verfallen sein, der jedoch auch im Zellplasma Veränderungen aufgefunden hat, die wiederum eine große Ähnlichkeit mit einer Plasmolyse haben. Zur Beurteilung der Frage, ob die Spironemaceen plasmolysierbar sind, darf man nach Groß nur die Vorgänge bei den Bakterien zum Vergleich heranziehen; bei diesen kommt es nicht zu einer einheitlichen Kontrahierung des Protoplasmas und dessen Ablösung von der Membran, sondern der plasmatische Inhalt zerfällt in zwei oder drei durch Lücken von einander getrennte Teile. Die Plasmolyse eines Typhusbazillus zeigt Fig. 13, die einer Cristispora Fig. 14, die der Mundspirochäten Fig. 1.

Gleiche und ähnliche Veränderungen habe ich bei den Spirochäten, der Hühnerspirillose und der Kultur beobachtet. Innerhalb einer sich scharf absetzenden Membran bestand das Protoplasma abwechselnd aus hellen und dunkel tingierten Stellen (Figg. 15, 16). Aus diesen Beobachtungen geht nach meiner Überzeugung eindeutig hervor, daß die Spirochäten im Sinne von Groß und Swellengrebel plasmolysierbar sind. An dieser Stelle entsteht die wichtige Frage, ob die von mir erhobenen Befunde über die Fortpflanzung der Spirochäten irgend etwas mit der Erscheinung der Plasmolyse zu tun haben. Diese Frage ist entschieden zu ver-

meinen, denn ein Vergleich mit den Abbildungen ergibt, daß hier auch nicht einmal eine äußere Ähnlichkeit mit der plasmolysierten Bakterienzelle vorhanden ist.

Es ist nunmehr das Problem zu erörtern, ob die von mir als progressive Erscheinungen geschilderten Vorgänge, mit der von A. Fischer beschriebenen Plasmoptyse in Zusammenhang zu bringen sind.

3. Der Einwand der Plasmoptyse. Unter Plasmoptyse versteht man die Ausstoßung oder Ausspeiung des Zellplasmas aus der Zellmembran; sie kommt durch die starke Erhöhung des Innendruckes im Zellleib gegenüber dem osmotischen Druck des Mediums zustande und stellt das gerade Gegenteil der Plasmolyse dar. Studiert man die Literatur über diesen Gegenstand, so sieht man, daß hier die Verhältnisse recht schwierig und unklar liegen. Die Plasmoptyse wurde zuerst von Alfred Fischer beschrieben. Er teilte im Jahre 1900 mit, daß eine ganze Reihe von Bakterien (z. B. Bacillus anthracis, Bacillus pyocyaneus, Bacillus fluorescens liquefaciens, Spirillum undula, Bacillus subtilis), nachdem sie zuerst auf salzarmem Agar kultiviert und dann in 0,75%ige Kochsalzlösung gebracht worden sind, nach weiterem Übertragen in 2 oder 2,5%ige Kochsalzlösung innerhalb der ersten Stunden Erscheinungen zeigen, die von ihm als Plasmoptyse bezeichnet werden. Beim Bacillus anthracis verläuft der Versuch folgendermaßen: Die jungen sporenfreien Stäbchen und Ketten verändern ihr Aussehen in der Weise, daß sie zum Teil etwas dicker und leicht aufgetrieben erscheinen. Sowohl am Rande des hängenden Tropfens, als überall im Innern des Bacillus beginnt nach 20—30 Minuten etwa, zuweilen schon früher, die Plasmoptyse. Zuerst kommen an jeder Zelle winzige, glänzende Kügelchen zum Vorschein, die sich zumeist von den Zellen, aus denen sie stammen, abgelöst haben und nun, molekular zitternd und wankend, frei in der Flüssigkeit schweben. Es sieht so aus, als ob große Mengen von Bakterien in solche Kugeln zerfallen wären. Wenn die Erscheinung ihren Höhepunkt erreicht hat, dann tragen etwa 50% der Stäbchen Kugeln; die übrigen sind frei davon. Das Zustandekommen der beschriebenen Vorgänge erklärt Fischer durch das Platzen der Zellwand und Ausfließen oder Hervorschleudern des Protoplasmas. Später hat er seine Ansicht geändert, und seine neuerliche Darstellung weicht in vielem von dem ab, was er früher (1900) gesagt hat. Die von ihm 3 Jahre später gegebene Erklärung der Plasmoptyse beruht auf neuen Untersuchungen und ist frei von den Verstößen gegen die Theorie der Osmose, die er sich in der zitierten Arbeit hat zu schulden kommen lassen. Nach den dort gegebenen Vorschriften ist es nicht möglich, bei allen beliebigen Bakterien im Hängetropfen Plasmoptyse hervorzurufen. In seinen neuen Arbeiten spricht er nur von dem zellmorphologischen Vorgang und von seinem Äquivalent, der Plasmoptyse, die in den Cholerakulturen bald schneller, bald langsamer auftritt und schon in 24 Stunden alten, bei 32° gehaltenen Kulturen häufig eintreten kann. Zwischen den schlanken Vibrionen finden sich zahlreiche, genau kugelige Gebilde mit mattem Inhalt, in dem oft ein glänzendes Körnchen schärfer sichtbar wird. Die Plasmoptysekugeln sind in 1—2 Tage alten Kulturen zum Teil noch gut beweglich und tragen noch eine Geißel nach Art der Choleravibrionen. Wie die noch schlank gebliebenen Vibrionen sind auch die Kugeln plasmolysierbar; sie haben eine besondere Zellwand und proto-



Plasmolytische, plasmoptytische und degenerative Erscheinungen bei Bakterien, Spirillen und Spirochäten.

1. Plasmolyse bei Spirochaeta buccalis. — 2. Plasmolyse bei Spirillum giganteum. — 3. Plasmolyse bei Cristispira balbianii. — 4. Kleine Spirille, die sich ganz in Kugeln umgewandelt hat. — 5. Kleine Spirille, die sich ganz in eine Kugel umgewandelt hat. — 6. Zerfallene Plasmakugel aus Kümmerungskulturen. — 7. Ausgebildete Plasmakugel mit Chromatinnetz. (1—7 nach Swellengrebel.) — 8. 9. 10. Spirochaeta gallinarum (Plasmolyse?). — 11. 12. Spirochäten aus einer Kultur von Spir. pallida (Plasmolyse?). (8—12 eigene Beobachtungen.) — 13. Typhusbazillus plasmolysiert (Fischer). — 14. Cristispira pectinis (Präparationsplasmolyse nach Gross). — 15. 16. Spirochäten aus einer Reinkultur von Spiroch. pallida (Degenerationserscheinungen). — 17. Plasmakugel bei Spir. buccalis nach Swellengrebel. — 18.—32. Mund- und Syphilisspirochäten unter der Einwirkung von Kochsalz und taurocholsaurem Natrium (Siebert). — 33. Degenerationserscheinungen bei Spir. gallinar. (eigene Beobachtung). — 34. Einrollung bei Spirochaeta duttoni nach Levaditi und Manouélian aus Swellengrebel. — 35. 36. 37. Plasmoptytische Erscheinungen bei einem Vibrio aus der Jauche (Garbowski). — 38. Plasmakugel bei Certes balbiani (Swellengrebel). — 39.—55. Plasmoptytische Erscheinungen bei Vibrio proteus nach Alfred Fischer. — 56. Plasmakugel bei Spirillum giganteum nach Swellengrebel. — 57. Bacill. anthracis aus 0,75 % NaCl-Lösung in 5 % Glyzerin übertragen (nach Alfr. Fischer). — 58. Plasmoptyse von Vibrio cholerae aus 0,75 % NaCl-Lösung in 5 % Glyzerin übertragen (nach Alfr. Fischer). — 59. Plasmoptyse bei Bacill. fluorescens liquefaciens aus 0,75 % NaCl-Lösung in 5 % Glyzerin übertragen (nach Alfr. Fischer). — 60. Plasmoptyse bei Bact. col. aus 0,75 % NaCl-Lösung in 5 % Glyzerin übertragen (nach Alfr. Fischer). — 61. Plasmakugeln von Bacill. anthracis aus 0,75 % nach längerem Verweilen im hängenden Tropfen aus 0,75 % NaCl-Lösung in 5 % Glyzerin.

Königl. Univ.-Druck. H. Stürtz A. G., Würzburg. Verlag von Julius Springer in Berlin.

plasmatischen Inhalt. Fast gleichzeitig mit der Bewegung der unveränderten Vibrionen erlischt auch die der Kugeln; sie werden permeabler und sterben schließlich ab. In einer 2—3 Monate alten Agarkultur, die nur noch solche Kugeln enthielt, war alles Leben erloschen.

Arthur Meyer konnte zeigen, daß die Plasmoptyse nur ein Kind der Phantasie Fischers ist, aber trotzdem ein „interessanter Vorgang" bleibt. Er stellte seine Untersuchungen am Bacillus cylindricus an. Dieser stellt eine normale Bazillenspezies mit schönen, langen Geißeln an den lebhaft schwärmenden Oidien dar. Die Oidien sind in gesund wachsenden Kulturen meist homogen aussehende Einzel- oder Doppelstäbchen, die 1—2 Stunden nach der Keimung zu schwärmen beginnen. Die Kugeln, welche man in solchen Kolonien entdeckt, sind immer von verschiedener Größe; doch findet man die größten am reichlichsten in den nur 40—45 Stunden alten Kulturen. Später werden große Kugeln selten, und es treten die kleineren und unregelmäßigen in größeren Mengen hervor. Die größeren und regelmäßig kugeligen Gebilde besitzen eine relativ dicke, wie verquollen aussehende, glatte Membran, die derjenigen kräftiger Oidien ähnelt. In manchen Fällen erscheinen die Kugeln homogen und stark lichtbrechend, und einmal fand Meyer in Kugeln, die in einer Kolonie relativ früh entstanden waren, Glykogen.

Es fragt sich nun, wie diese entstehen. Meyer kam zu der Überzeugung, daß das Vorkommen von Sporen in den Kugeln und das Fehlen oder seltene Vorkommen von leeren Oidienmembranen oder schwächer lichtbrechenden Oidien neben den zahlreichen Kugeln es wahrscheinlich machen, daß die Kugeln durch einfache Anschwellung von Oidien (selten Sporangien), nicht durch Austritt von Plasma aus den Oidien (Plasmoptyse), entstehen.

Demnach kommt die Kugelbildung überhaupt nicht durch Plasmoptyse zustande. Hatte Fischer schon selbst zugeben müssen, daß er sich bei den Untersuchungen, die zur Prägung des Begriffes der Plasmoptyse führten, Verstöße gegen die Theorie der Osmose hat zu schulden kommen lassen, so ist durch die Arbeit Meyers bewiesen worden, daß die Erscheinung gar nicht auf einer Ausstoßung des Plasmas aus der Zelle beruht, sondern nur auf einer Anschwellung der Zelle selbst. Das Vorkommen von Plasmoptyse ist aber noch mehr durch die Arbeit G. Leuchs als ein „Produkt der Phantasie Fischers" hingestellt worden. Dieser Autor konnte die von Fischer beschriebene Erscheinung hervorrufen. Dabei fiel ihm jedoch die große Inkonstanz auf, welche die Kugeln in ihrer Größe und in ihrem Auftreten zeigten. Es ergab sich, daß sie auch unabhängig vom Konzentrationsgrad, ja vom Leben der Bakterien auftraten; selbst bakterienfreie Tropfen zeigten Plasmoptyse. Damit war bewiesen worden, daß diese Erscheinung in keiner Weise mit den Bakterien im Zusammenhang stand, sondern lediglich davon abhing, ob das Deckgläschen gut gereinigt war oder nicht, denn bei Verwendung vollständig reine Gläser konnte sie nicht beobachtet werden.

Auch Garbowski beobachtete in Kulturen von Vibrio proteus rundliche Gebilde, die zum Teil mit kürzeren oder längeren Anhängseln versehen waren. Die Vibrionen nahmen eine aufgeblähte Form an und bildeten schließlich voll-

kommen abgerundete Kugeln. Später erschienen die Kugeln immer zahlreicher, waren unbeweglich und zeigten scheinbar das letzte Stadium einer eigentümlichen degenerativen Entwicklung, die sich im Kulturmedium abspielt. Da diese Erscheinungen auftraten, sobald die Kultur sauer reagierte, so kam für ihre Erklärung die Wirkung von Säure und Alkali auf die Vibrionen in Frage. Garbowski wies nach, daß im hängenden Tropfen aus einer Kultur, die sich eben trübt, aber noch alkalische Reaktion besitzt, durch längere Einwirkung von Essigsäure und Ammoniakdämpfen die Erscheinung einer deutlichen, wenn auch nicht allgemeinen Plasmoptyse eintritt. Als Plasmoptyseerscheinung bezeichnet Garbowski folgenden Vorgang: Ein außerhalb des Bakterienleibes erscheinendes Köpfchen schwillt langsam zu einem winzigen Kügelchen an, das sich weiter zu einer Kugel ausbildet, deren Durchmesser die Stäbchendicke um das Vielfache übertrifft. Das Bild im Hängetropfen nach dem Eintritt der Plasmoptyse ist überaus charakteristisch: man sieht die geometrisch runden kleineren und größeren Kügelchen mit ihren meist etwas gekrümmten, zuweilen ganz dünnen Anhängseln zusammen mit den nicht plasmoptysierten Individuen in dichtem Gedränge längs des Tropfenrandes liegen; hie und da trifft sich ein längeres Stäbchen mit zwei Kügelchen je an einem Ende. Sehr selten sind die Formen mit zwei kurzen Anhängseln an einer Kugel. Auch Garbowski hält die Ansicht von A. Fischer, daß die in einer flüssigen Kultur von Vibrio proteus auftretenden anhangslosen, kugeligen Gestalten mit den oben beschriebenen Plasmoptysegebilden in irgendwelchem genetischen Verhältnis stehen, für unrichtig, da Fischer zwei nebeneinander verlaufende und voneinander unabhängige Vorgänge zu einem größeren gemeinschaftlichen Zyklus verbunden hat. Auch bei einem Vibrio aus der Jauche traten die plasmoptytischen Erscheinungen beim Übertragen von der Jauchenoberfläche in einen Wassertropfen sofort und allgemein auf. Garbowski kommt zu dem Schluß, daß die Plasmoptyse bei Vibrio proteus und anderen Mikroorganismen eine Ausscheidung des Protoplasmas an gewissen Körperstellen des betreffenden Organismus darstellt, welcher trotz der Deformation noch einige Zeit am Leben bleiben kann. Nach diesem Befunde Garbowskis waren die Spirochätenforscher geneigt, alle kugeligen Veränderungen an den Spirochäten als eine plasmoptytische Erscheinung anzusehen.

Schellack behauptet, wie bereits früher ausgeführt, daß man ein Bild von dem, was sich im Körper der Spirochäte unter der Plasmahülle verbirgt, erhalten kann, wenn man die Spirochäten zur Quellung bringt, das heißt ein Hervorquellen des Plasmas aus der Hülle, also eine Plasmoptyse hervorruft. Bei den kleineren Spirochäten genügt hierzu ein längerer Aufenthalt in Kochsalzlösung. An gewissen Stellen sammelt sich dann der hervorgequollene Inhalt zu kleinen Kugeln an. Im Innern der Kugeln läßt sich bei Giemsafärbung ein helles Plasma als Grundsubstanz erkennen, dem mehr oder minder große, violettrot gefärbte Körnchen eingelagert sind. Solche und ähnliche Plasmaköpfe sahen Obermeier, Erichsen und Heydenreich bei der Spirochaeta Obermeieri, v. Prowazek und Mühlens bei der Spirochaeta buccalis, Schaudinn und v. Prowazek bei der Spirochaeta gallinarum, Perrin bei Spirochaeta Balbianii, Swellengrebel bei den gleichen Mikroorganismen und bei Spirochaeta buccalis. v. Prowazek ist nicht geneigt, hier eine plasmoptytische

Erscheinung anzunehmen; er will vorsichtigerweise die Deutung dieser Befunde auf eine spätere Zeit, in der mehr entwicklungsgeschichtliches Beobachtungsmaterial über Spirochäten vorliegt, verschoben wissen. Manchmal liegen zwei derartige Protoplasmaköpfe von zwei gleich großen Individuen direkt beieinander oder sind zu einem einzigen Protoplasmaballen verschmolzen. Immerhin glaubt von Prowazek schon jetzt die Behauptung aufstellen zu dürfen, daß die verschiedenen Protoplasmaköpfe und -Tropfen, die beobachtet wurden, keine bloßen Degenerationsprodukte sind, sondern besondere Ruhestadien darstellen, in denen das Protoplasma mit dem Chromatininhalt eine innige Durchmengung und Verbindung erfährt, und denen vielleicht eigenartige Geschlechtsvorgänge vorangegangen sind.

Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, daß diejenigen Forscher, denen in erster Reihe die Kultivierung der Spirochäten geglückt ist, an den Kulturspirochäten ebenfalls solche „Plasmaköpfe" im Dunkelfeld gesehen und färberisch dargestellt haben (Mühlens, Sowade, Noguchi, W. H. Hoffmann). Sowade enthält sich eines Urteils über ihre Bedeutung. W. H. Hoffmann und Noguchi bezeichnen sie dagegen als „sporenähnlich". Wenn ich W. H. Hoffmann recht verstanden habe, sieht er sie im Anschluß an die Mitteilungen von Groß über Sporenbildung bei Sarcospiren direkt als einen Beweis für die Sporenbildung der Spirochäten an. Der Standpunkt Noguchis ist durch den folgenden Passus charakterisiert, den ich beim Abschluß dieser Arbeit in seiner Mitteilung über die Züchtung der Hühnerspirochäte fand:

„In all cultures one invariably finds varying numbers of round refractory bodies that are attached to the periblast of the spirochaetae. As a rule, one organism carries one such body which may be attached to a point anywhere along the side of the spirochaeta. This spherical body measures about 0,75 of a micron. The number of the organisms with round bodies is inconstant in different cultures, but it seems to become greater where the growth of the culture approaches its maximum. Usually it is absent in cultures not older than two days. Apparently not every culture is capable of producing these bodies. Similar round bodies have been observed by previous investigators not only in the blood of the infected birds, but also in the fresh preparations of various other spirochaetae. I have described the presence of such round bodies in pure cultures of Treponema pallidum, Treponema microdentium, Treponema macrodentium, Treponema mucosum, Spirochaeta refringens, Spirochaeta phagedenis, Spirochaeta duttoni, Spirochaeta kochi, Spirochaeta obermeieri, and Spirochaeta novyi. The conditions under which the bodies are formed suggest that they represent one of the phases of the life cycle and should not be viewed as the result of plasmolysis, as some investigators have assumed. At the same time they are certainly not the encystment forms described by Perrin, von Prowazek, and others in certain spirochaetae."

In dieser Abhandlung erklärt also Noguchi ebenso wie W. H. Hoffmann die neben den Spirochäten auftretenden plasmatischen Substanzen als eine Phase im Lebenszyklus der Spirochäten und nicht als eine Erscheinung der Degeneration der Spirochäten.

Die Frage, ob die Spirochäten plasmoptysierbar sind, läßt sich nur auf Grund eingehender Untersuchungen über die Einwirkung chemischer Agentien auf die Spirochäten entscheiden und ist von W. Siebert sowie von Uhlenhuth und Mulzer bearbeitet worden. Siebert gewann das Sekret für die Untersuchung der Spir. pall. aus breiten Analpapeln, zentrifugierte es alsdann in U-förmigen Kapillarröhrchen und fertigte nach Vermischung und Einwirkung der Reagentien Ausstriche an, die nach Giemsa (bei Spir. pall. Schnellfärbmethode) oder mit Löfflers Geißelbeize gefärbt wurden. 10—20%ige Kochsalzlösung bewirkte eher eine Aufquellung des ganzen Spirochätenleibes als eine Auflösung des Inhaltes; daher erschienen die Luesspirochäten gewöhnlich dick. Wiederholt trat auch eine Auflösung mit Zerfall in einzelne Fibrillen ein, Vorgänge, die bei Bakterien nicht beobachtet wurden. Gelegentlich zeigten sich im Leibe der Spirochäten knotenförmige Verdickungen; an diesen Stellen hatte sich das Plasma zusammengezogen, so daß nur der Periplast übrig geblieben war, der sich schwach färbte und diese Stelle heller erscheinen ließ. Eine ähnliche stellenweise Schwellung des Inhaltes durch Flüssigkeitsabgabe zeigte sich bei den großen Formen der Mundspirochäten, bei denen als Folge dieses Vorgangs die Chromatinkörnchen besonders deutlich hervortraten; Behandlung mit 10%igem taurocholsaurem Natrium verursachte zunächst bei den Luesspirochäten eine Aufquellung, später eine Zerstörung des Gesamtprotoplasmas, so daß hier der Auslaugungsprozeß deutlich zutage trat, und infolgedessen die restierenden Chromatinteilchen in einzelnen Körnchen, wie Perlen auf einer Schnur, in dem Innern der Spirochäten erschienen. Die im Periplast befindlichen lipoidartigen Massen wurden durch die Gallensubstanzen gelöst, wodurch zunächst nur der Austritt des Protoplasmas ermöglicht wurde. Dabei schrumpfte auch die Chromatinkörnchenreihe zusammen, erschien dicker und hob sich rot gefärbt ab.

Einwirkung von Saponin (1:10) hatte eine etwas gequollene Form der Spirochäten mit teilweisem Ablassen zur Folge. Verdauungsversuche mit Pepsin + HCL und zweistündiges Verweilen im Thermostaten bei Körperwärme ergaben bei der Luesspirochäte ein Aufquellen. Dies würde dafür sprechen, daß diese zum größten Teil aus Kernsubstanzen besteht, die nicht direkt verdaubar sind. — Obwohl Siebert mitteilt, daß die Gallensubstanzen einen Austritt von Protoplasma ermöglichen, zeigen seine Abbildungen über diese Vorgänge nirgends Erscheinungen im Sinne der Plasmoptyse.

Siebert faßt seine Resultate dahin zusammen, daß sich bei den Spirochäten ebenso wie bei den Trypanosomen unter dem Einfluß von Kochsalzlösung eine stellenweise Schrumpfung des Protoplasmas bemerkbar machte, die aber nicht als eigentliche Plasmolyse anzusprechen ist.

Äußerst wichtig erscheinen für diese Frage die Versuche Uhlenhuths und Mulzers über die Einwirkung verschiedener, insbesondere chemischer Substanzen auf die Spirochaeta pallida und auf Hühnerspirochäten.

Diese Versuche wurden in der Weise vorgenommen, daß die Autoren sich eine möglichst konzentrierte, also zahlreiche Spir. pall. enthaltende „Hodenaufschwemmung“ und eine Aufschwemmung von Hühnerspirochäten nach der

Langschen Methode herstellten. Zu dieser setzten sie entweder unter dem Deckglas auf dem Objektträger (in Tropfen) oder in Uhlenhuthschen Röhrchen (0,5—1 ccm) die zu prüfende Flüssigkeit zu gleichen Teilen zu.

Die Resultate dieser zahlreichen Untersuchungen, die immer unter gleichzeitiger Ablesung einer mit physiologischer Kochsalzlösung angesetzten Kontrolle vorgenommen wurden, zeigt die folgende Zusammenstellung:

Spirochaeta pallida.	Hühnerspirochäten.
1. Antiformin purum: löst die Spirochaeta pallida sofort vollkommen auf.	Wie bei pallida.
2. Sol. Antiformin 1 : 5: Spirochäten sofort unbeweglich, zusammengeballt und sehr schwach sichtbar, leicht deformiert. Nach $^1/_4$ Stunde aufgelöst.	Wie bei pallida.
3. Sol. Antiformin 1 : 10: hemmt sofort die Bewegung der Spirochaeta pallida, doch erscheinen diese zunächst zwar gut formerhalten, doch sehr schwach sichtbar. Nach $^1/_2$ Stunde sind nur noch „Schatten" vorhanden und nach 1 Stunde etwa sind alle Spirochäten aufgelöst.	Wie bei pallida.
4. Sol. Antiformin 1 : 100: kurze Zeit (5 Min.) nach dem Zusetzen Spirochäten noch gut beweglich und vollkommen formerhalten. $^1/_2$ Stunde später sind die Spirochäten in der Zahl stark vermindert und scheinen schon bedeutend gelitten zu haben, da sie teilweise und leicht deformiert sind. Einige Spirochäten sind aber noch gut erhalten, wenn auch nur schwach, so doch deutlich beweglich. Nach 2 Stunden wurden noch einige wenige, aber gut erhaltene und bewegliche Spirochäten gesehen.	Rote Blutkörperchen meist deformiert. Spirillen gut formerhalten, nur leicht gekörnt. Sämtlich beweglich, wenn auch nicht so intensiv. Nach 1 Stunde unbeweglich, schwach sichtbar.
5. Sol. Antiformin 1 : 1000: noch nach 2 Stunden gute Form und Beweglichkeit der Spirochäten.	
6. Sol. Antiformin 1 : 10000: noch nach 2 Stunden gute normale Form und Beweglichkeit der Spirochäten.	Massenhaft noch nach 2 Stunden normal bewegliche Spirillen.
7. Aqua dest.: noch nach 2 Stunden kein Unterschied.	Wie 5 und 6.
8. Physiologische Kochsalzlösung: noch nach 2 Stunden kein Unterschied.	Spirillen verschwunden.
9. Sublimat 1 : 100: Spirochäten sofort unbeweglich; Windungen vielleicht etwas auseinandergezerrt, aber sonst gut erhalten.	Nach 2 Stunden Windungen mehr auseinandergezerrt, abgeflacht und verwischt. Nur sehr wenig Spirochäten mehr wahrnehmbar.

	Spirochaeta pallida.	Hühnerspirochäten.
10.	Sublimat 1 : 1000: fast das gleiche Bild wie vorher.	Spirillen zu dicken Massen zusammengeballt. Unbeweglich.
11.	Äther: die Spirochäten sofort unbeweglich, teils auseinandergezerrt und abgeflacht, teils gut formerhalten. Nach 2 Stunden nur wenig Spirochäten gut erhalten, aber schattenhaft.	Spirillen gut erhalten und beweglich.
12.	96%iger Alkohol: unmittelbar nach dem Zusetzen Spirochäten zerstört.	Alles zerstört, keine Spirillen.
13.	10%iges Formalin: unmittelbar nach dem Zusetzen und nach 2 Stunden Spirochäten sehr gut erhalten, aber starr und unbeweglich, wie fixiert.	Vereinzelte, sehr gut erhaltene Spirillen, die unbeweglich sind.
14.	Sol. Jodjodkali (Lugol): genau dasselbe Bild wie vorher.	Wie bei den Spirochäten.
15.	Frische Seifenlösung: $^1/_4$ Stunde nach dem Zusetzen Spirochäten noch völlig gut erhalten und normal beweglich. Nach 2 Stunden noch beweglich, jedoch nur gering; meistens langgestreckt, leicht abgeflacht und unregelmäßig in den Windungen.	Wie bei den Spirochäten.
16.	Galle: $^1/_4$ Stunde nach dem Zusetzen weniger beweglich, doch gut erhalten; teilweise konglomeriert. $^1/_2$ Stunde später nur noch wenig schattenhafte, deformierte und völlig unbewegliche Spirochäten.	Spirillen und rote Blutkörperchen nach $^1/_4$ Stunde vollkommen verschwunden.
17.	Sapotoxin: Spirochäten gleich nach dem Zusetzen teils starr, teils gekrümmt und unbeweglich, aber gut formerhalten, wie fixiert.	Rote Blutkörperchen klein, deformiert, gekernt. Spirillen blaß, unbeweglich, auseinandergezogen. Nach 1 Stunde keine Spirillen mehr nachweisbar.
18.	Natr. taurochol.: $^1/_4$ Stunde nach dem Zusetzen nur noch sehr wenige blasse, weit ausgezogene und unregelmäßig gewundene, unbewegliche Spirochäten. Nach 1 Stunde keine Spirochäten mehr wahrnehmbar.	Gallertartige Masse; keine roten Blutkörperchen und keine Spirillen mehr nachweisbar.
19.	Bergamottöl: Unmittelbar nach dem Zusetzen keine Spirochäten mehr wahrnehmbar.	Spirillen zu dicken Zöpfen und Knäueln zusammengeballt; unbeweglich. Nach 2 Stunden keine Spirillen mehr nachweisbar.
20.	Olivenöl: noch nach 2 Stunden gut erhaltene und normal bewegliche Spirochäten.	Spirillen sehr blaß, unbeweglich, nicht agglomeriert.
21.	Atoxyl, 10%ig: Spirochäten noch nach 1 Stunde gut erhalten, aber schwach beweglich.	Spirillen noch nach $^1/_4$ Stunde schwach beweglich, aber gut formerhalten. Desgleichen nach 1 Stunde.
22.	Atoxyl, 4%ig: wie vorher.	Wie vorher.
23.	Karbol, 0,5%ig: Spirochäten nach 1 Stunde vollkommen unbeweglich, aber gut formerhalten.	Blutkörperchen leicht deformiert, Spirillen gut formerhalten, unbeweglich, aber deutlich gekörnt.

Spirochaeta pallida.	Hühnerspirochäten.
24. Karbol, 3%ig: Spirochäten nach 1 Stunde unbeweglich, teils auseinandergezerrt, teils kürzer und dicker erscheinend; viele aber auch noch gut formerhalten.	Nach 1/4 Stunde Blutkörperchen im Zentrum gekörnt, Spirillen unbeweglich, meist auseinandergezogen. Nach einer Stunde wenig schattenhafte Spirillen. Rote Blutkörperchen, deutliche Kerne.
25. Karbol, 5%ig: Spirochäten nach 1 Stunde kaum noch wahrnehmbar, teils körnig zerfallen, teils auseinandergezerrt.	Nach 1/4 Stunde rote Blutkörperchen deutlich gekernt, mit körnigen Massen ausgefüllt. Spirochäten unbeweglich, leicht verdickt, auseinandergezogen. Nach 1 Stunde schattenhaft, deutlich gekörnt.
26. Glycerin purum: Spirochäten nach 1 Stunde gut formerhalten, aber vollkommen unbeweglich.	Rote Blutkörperchen sehr blaß, Spirochäten meist einzeln, unbeweglich, unregelmäßig gewunden, deutlich gekörnt.
27. Eieralbumin: wie vorher. Spirochäten nur bedeutend schwächer wahrnehmbar.	Rote Blutkörperchen gut formerhalten, desgleichen Spirillen; geringe Beweglichkeit, nach 1 Stunde unbeweglich.
28. Kalilauge 1 : 10: nach 1/4 Stunde ganz undeutliche spirochätenähnliche Gebilde. Nach 1 Stunde keine Spirochäten mehr wahrnehmbar.	Nach 1/4 Stunde nur ganz hauchförmige, kaum wahrnehmbare Spirillen, nach 1 Stunde homogene durchsichtige Masse.
29. Kalilauge 1 : 100: nach 1/4 Stunde nur ganz vereinzelte, stark auseinandergezogene spirochätenähnliche Gebilde. Nach 1 Stunde keine Spirochäten mehr wahrnehmbar.	Nach 1/4 Stunde nur ganz vereinzelte, aber doch gut erhaltene Spirillen. Nach 1 Stunde nur sehr wenige stark deformierte blasse Spirillen.
30. Kalilauge 1 : 1000: Spirochäten verhältnismäßig gut erhalten, nur leicht gekörnt, unbeweglich.	Spirillen gut formerhalten, nur leicht gekörnt; unbeweglich.
31. Sodalösung 1 : 10: vereinzelte gut formerhaltene, aber leicht gekörnte Spirochäten, unbeweglich.	Massenhaft Spirillen gut formerhalten, unbeweglich, etwas blaß, wenig Konglomeration. Dasselbe Bild nach 1 Stunde, nur scheinen Spirillen etwas dicker und leicht gekörnt; unbeweglich.
32. Sodalösung 1 : 100: vereinzelte, gut formerhaltene, aber leicht gekörnte Spirochäten. Unbeweglich.	Massenhaft Spirillen gut formerhalten, unbeweglich, etwas blaß, wenig Konglomeration. Dasselbe Bild nach einer Stunde, nur scheinen Spirillen etwas dicker und leicht gekörnt. Unbeweglich.
33. Sodalösung 1 : 1000: Spirochäten gut formerhalten. Unbeweglich.	Massenhaft gut formerhaltene und über 1 Stunde lebhaft bewegliche Spirillen.
34. Essigsaure Tonerde 1 : 10: 1/4 Std. nach dem Zusetzen ganz vereinzelte, auseinandergezogene und gekörnte, unbewegliche Spirochäten. Nach 1 Std. keine Spirochäten mehr.	Spirillen sofort zu dicken wirren Knäueln zusammengedrängt, die sich rasenartig zwischen den Blutkörperchen ausbreiten. Spirillen selbst kurz, dick, wie gequollen, unbeweglich. Nach 1 Std. keine Spirillen mehr zu sehen.
35. Essigsaure Tonerde 1 : 100: 1/4 Std. nach dem Zusammensetzen noch gut formerhaltene, nur leicht auseinandergezogene, unbewegliche Spirochäten. 1 Stunde später nur noch wenige, sehr blasse, schwer wahrnehmbare u. leicht gekörnte Spirochäten.	Wie bei 34.

Spirochaeta pallida.	Hühnerspirochäten.
36. Essigsaure Tonerde 1 : 1000: Spirochäten gut formerhalten, nur etwas dicker und leicht gekörnt. Unbeweglich.	Spirillen in derselben Weise wie vorher konglomeriert, doch sehr gut erhalten, aber völlig unbeweglich.
37. Schwefelsäure 1 : 10: unmittelbar nach dem Zusetzen erscheinen die Spirochäten als kurze, dicke Gebilde, die nur aus kleinen auseinandergepreßten Körnchen bestehen. Windungen nur schwach angedeutet. Dasselbe Bild nach 1 Stunde.	Wie 34.
38. Schwefelsäure 1 : 100: wie vorher.	Ähnlich wie vorher, nur hier meist kleinere Rasen mit kleineren Häufchen dazwischen. Einzelne Spirillen erscheinen weniger dick und besser formerhalten. Unbeweglich.
39. Schwefelsäure 1 : 1000: Spirochäten gut formerhalten, aber unbeweglich.	Massenhaft lebhaft bewegliche Spirillen, die die auffallende Neigung haben, sich zu langen fadenförmigen Zöpfen zu konglomerieren. Nach 1 Stunde noch beweglich.
40. Salpetersäure 1 : 10: wie 37.	Verhalten wie bei 34.
41. Salpetersäure 1 : 100: spärlich noch vorhandene Spirochäten kurz, dick, mit flachen kurzen Windungen. Nach einer Stunde leichte Körnung. Unbeweglich.	Lebhafte, wenn auch etwas matte Beweglichkeit. Nach 1 Stunde Spirillen unbeweglich, etwas verdickt u. deutliche Körnung.
42. Salpetersäure 1 : 1000: Spirochäten gut formerhalten, aber unbeweglich.	Normale Beweglichkeit und Form.
43. Salzsäure 1 : 10: wie bei Salpetersäure.	Spirillen meist verschwunden, vereinzelte Spirillen kurz, dick, unbeweglich.
44. Salzsäure 1 : 100: wie bei Salpetersäure.	Spirillen unbeweglich und im allgemeinen gut formerhalten, nur etwas kürzer und dicker.
45. Salzsäure 1 : 1000: wie bei Salpetersäure.	Lebhaft bewegliche, gut formerhaltene Spirillen.
46. Essigsäure 1 : 10: sehr wenig Spirochäten wahrnehmbar, doch verdickt und auseinandergezogen.	Wie bei 34.
47. Essigsäure 1 : 100: gut erhaltene Spirochäten, die aber doch sehr formverändert sind (auseinandergezogen und gekörnt).	Massenhaft Spirillen, meist von normaler Länge, doch auch viel kürzere und dickere. Sämtlich auseinandergezogen und körnig.
48. Essigsäure 1 : 1000: Spirochäten gut erhalten, doch etwas verdickt. Unbeweglich.	Spirillen unbeweglich, aber gut formerhalten.

Diese Untersuchungen ergaben, daß trotz Einwirkung von chemischen Reagentien allerverschiedenster Art und Stärke plasmoptytische Erscheinungen nicht zur Beobachtung gekommen sind. Wenn auch hierauf die spezielle Aufmerksamkeit nicht gerichtet worden ist, so unterliegt es wohl keinem Zweifel, daß Forschern, die sich seit Jahren mit dem Studium der Spirochäten beschäftigt haben, das Herausquellen von Tropfen aus dem Leibe derselben nicht hätte entgehen können.

Als Ergebnis dieser Betrachtung ist also zu bezeichnen, daß die Spirochäten nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse überhaupt nicht plasmoptysierbar sind.

Dazu kommt, daß auch eine plötzliche Übertragung von Spirochäten aus einer 10%igen Kochsalzlösung in destilliertes Wasser keine Ausstoßung des Zellplasmas aus der äußeren, derberen Hülle, also keine Plasmoptyse hervorrufen kann. Schon im Jahre 1904 hatten Novy und Knapp bewiesen, daß den Spirochäten eine resistentere Zellhülle zukommt als den Trypanosomen; denn bei Dialysierung mit destilliertem Wasser in Kollodiumsäckchen wurde Spirochaeta Duttoni im Gegensatz zu den Trypanosomen nicht gelöst. Auch bei Behandlung mit Kalilauge trat keine Plasmoptyse ein. Das gleiche Resultat ergaben Versuche von Thesing mit starker Kalilauge, die in keiner Weise das Aussehen der Spirochäten änderte. Aus allen diesen Angaben geht hervor, daß eine experimentelle Plasmoptyse bei Spirochäten nicht auslösbar ist, daß diese also zu den nicht plasmoptysierbaren Mikroorganismen gehören. Da wo die vermeintlichen „plasmoptytischen" Erscheinungen auftreten, müssen sie eine andere Bedeutung und eine andere Ursache haben. Zunächst sei der allgemeine Irrtum widerlegt, daß sie durch Einwirkung chemischer Agentien entstehen. Das Gegenteil ist richtig; denn sie sind sowohl im Dunkelfeld, als auch durch die Kollargolmethode Nitsches in der eigenen Körper- oder Kulturflüssigkeit nachweisbar, also durch Methoden, die jede Berührung der Spirochäten mit irgend einem chemischen Agens ausschließen. Es sei ferner darauf hingewiesen, daß sie um so häufiger auftreten, je üppiger die Kultur wächst und je stärker die Beweglichkeit der Spirochäten ist.

Aus diesem Grunde zeigen die meisten Spirochäten in der Kultur ein endständiges oder seitenständiges Körperchen (Tafel XIII, Fig. 37), die im Primäraffekt um so häufiger sind, je mehr Spirochäten er enthält. Schließlich sei darauf hingewiesen, daß diese angeblichen Plasmoptysekugeln die Fähigkeit zur Teilung besitzen. Ich verweise deshalb nochmals auf die Darstellung dieses Teilungsvorgangs auf Tafel XI, Fig. 11—16, 42, Taf. X, Fig. 32, 38, 41, Taf. VI, Fig. 35, 43, 50, 53, 64.

Mit dem Nachweis der Spaltungsfähigkeit der vermeintlichen Plasmoptysekugeln ist bewiesen, daß seiten- und endständige Körperchen, die mit den Plasmoptysekugeln der Autoren angeblich identisch sind, weder plasmoptytische, noch regressive, sondern progressive Bildungen darstellen, die der Vermehrung der Spirochäten dienen.

4. Die Frage der Degenerations- und Involutionserscheinungen (besondere Wuchsformen). Wir haben uns noch mit der Frage zu beschäftigen, wie die von anderen Autoren und von uns erhobenen Befunde von seitlichen Verzweigungen und Fadenbildung bei Tuberkelbazillen, Leprabazillen, Bacillus enteritidis Gärtner, Paratyphus B-Bacillus, Spirillum rubrum und tyrogenum und bei Spirochäten zu deuten sind. Während man sie früher mit dem nichtssagenden Ausdruck „Involutionsformen" abtat, hat sich neuerdings eine weitgehende Reaktion gegen diese Auffassung geltend gemacht.

Als Involutionserscheinungen bezeichnet man in der Bakteriologie alle Bildungen, die von der normalen Bakterienform abweichen. Da bei

den Bakterien Gestaltsveränderungen zuerst in alten Kulturen auftreten, hat sich die Ansicht verbreitet, daß die sog. „Involutionsformen" durch ungenügende Lebensverhältnisse bedingt sind und Degenerationserscheinungen darstellen. Dazu ist zu bemerken, daß diese Involutionserscheinungen nach Kolle-Hetsch, Gotschlich und zahlreichen anderen Bakteriologen von den besonderen Wuchsformen (Kolle und Hetsch) oder von den teratologischen Formen (Gamaleia) zu trennen sind. Nach Kolle und Hetsch quellen die Zellen, wenn sie degenerieren oder sich involvieren, auf; sie werden dicker, und es treten im Innern Vakuolen auf, wobei dicke glasige und andere mißgestaltete Bildungen zur Beobachtung kommen. Auch bei den Spirochäten sind Degenerationserscheinungen bekannt. Hierhin gehören die Veränderungen, die unter dem Bilde der Plasmolyse beschrieben worden sind, ferner die Verzerrungen der Spirochäten, die unter der Einwirkung chemischer Substanzen entstehen (s. Tafel XIX, Fig. 18—32), sowie der körnige Zerfall in streptokokkenähnliche Ketten. Mit diesen Erscheinungen haben unsere Befunde, wie ein Vergleich mit den Tafeln dieses Buches zeigt, nichts zu tun.

Für die Entscheidung der Frage, ob die bei den Bakterien aufgefundenen seitlichen Verzweigungen und Fadenbildungen als Degenerations- oder Involutionsformen bezeichnet werden müssen, oder ob sie Wuchsformen darstellen, die den Bakterien eine bestimmte Stellung zu den höheren Pilzen einräumen, sind Untersuchungen, die sich mit dem Zeitpunkt des Auftretens der Verzweigung beschäftigen, von Wichtigkeit. Mit ihrer Hilfe wird sich feststellen lassen, ob die Zweigbildung eine durch ungenügende Lebensbedingungen hervorgerufene Erscheinung ist. Wenn sich einerseits nach der Darstellung des Botanikers Meyer die Spezies von der Spore wieder bis zur Sporenbildung unter sonst normaler Ausbildung der gleichen Morphoden entwickelt, und lange vor Erschöpfung der Kultur an den Morphoden Zweige auftreten, und sich anderseits in alten Kulturen keine Zweige bilden, so können diese nicht durch ungenügende Lebensverhältnisse hervorgebrachte Anomalien sein. Um den Ernährungszustand der Morphoden hervortreten zu lassen, untersuchte Meyer Kulturen von Bacillus cohaerens und behandelte die Bazillen mit Jod-Jodkalium, das den Gehalt der Morphoden an Glykogen anzeigt, einem wichtigen Reservestoff zahlreicher Bakterien.

Meyer schließt aus seinen Beobachtungen, daß die Verzweigung bei Bacillus cohaerens eine Erscheinung ist, die im normalen Entwicklungsgange der Bakterien dann eintritt, wenn die Spezies in kräftiger, tropischer Entwicklung ist. Er vermutet deshalb, daß die Spezies der Gattungen Bazillus und Bakterium, wahrscheinlich auch der Gattung Spirillum, von ihren Vorfahren her die Fähigkeit der Verzweigung ererbt haben. Bildung von Zweigen tritt jedoch nur noch selten und in rudimentärer Weise auf. Sie findet am normalsten im Jugendzustande der Spezies statt, in einem Stadium des Entwicklungsganges, in welchem wahrscheinlich bei den Vorfahren der Bakterien die Bildung des verzweigten Mycels stattfand.

Auch von zahlreichen anderen hervorragenden Bakteriologen ist gegen den unbestimmten Ausdruck „Involutionsformen" Einspruch erhoben worden.

So behaupten Hansen und Skschivan, daß die von ihnen gefundenen sog. Involutionsformen nicht degenerierte Bakterien darstellen, sondern Formen, die vermutlich in den Entwicklungskreis dieser Bakterien gehören, da sie sich in derselben Kultur in kurzer Zeit wieder in normale Formen umgewandelt haben. Es ist deshalb notwendig, den Begriff der „Involutionsform" gegenüber dem der „besonderen Wuchsformen" der Bakterien scharf abzugrenzen. Unter Involutionserscheinungen verstand Buchner, der diesen Begriff in die Bakteriologie einführte, zwei ganz verschiedene Dinge, nämlich in Lösung begriffene, abgestorbene Bakterien und lebende Stäbchen, die Anschwellungen aufweisen. Kruse, Arthur Meyer, Kolle und Hetsch undviele andere bedeutende Bakteriologen haben darauf hingewiesen, daß es nicht angängig ist, allen Wuchsformen die gleiche morphologische und physiologische Bedeutung beizumessen. Deshalb trennen Kolle und Hetsch die Degenerations- und Involutionsformen von den besonderen Wuchsformen ab, zu denen ein Bakterium unter ungünstigen Lebensbedingungen auswachsen kann, und die die vorher geschilderten Charakteristika aufweisen.

Ich führe hier die Beobachtungen Reichenbachs beim Spirillum rubrum an. Schon vor ihm war es Kutscher aufgefallen, daß bei Spirillum undula und bei Spirillum volutans Verzweigungen auftraten. Dieser Autor sah in den Kulturen eine große Mannigfaltigkeit der Individuen. Vorherrschend war allerdings die typische von Cohn in Abbildungen fixierte Form; daneben findet man aber nach Kutscher alle Übergänge bis zum geraden Stäbchen, so daß man an Mischkulturen glauben möchte, wenn nicht einzelne Exemplare, an denen das eine Ende stark gekrümmt, das andere Ende vollkommen gerade ist, das Entstehen so verschiedener Formen aus einem Keime erklärten. Weiter fielen bei Spirillum undula, namentlich bei Benutzung von Agar-Nährböden, ganz eigenartige Gebilde auf. Man konnte nämlich nicht allzu selten bald gerade, bald hornartig gekrümmte Ausläufer abgehen sehen. Diese Bilder, fielen am deutlichsten in die Augen, wenn sich von dem verbreiterten Ende eines geraden Stäbchens zwei hornartige Fortsätze abzweigten. Ähnliche Bildungen, wie die oben geschilderten, sah Kutscher auch an Vibrio serpens, allerdings nicht so häufig als bei Spirillum undula. Die Frage, ob es sich hier um eine echte Verzweigung handelt, läßt er vorläufig noch unentschieden. Auch Zettnow und Hölling haben Verzweigungen an Spirillen beobachtet. Die Beschreibungen dieser Autoren sprechen dafür, daß bei den Spirillen ganz kurze seitliche Ausstülpungen vorkommen. Eine ähnliche Angabe machte Löffler für Vibrio spermatozoides. Die ausführlichsten Angaben über Verzweigungen bei Spirillen besitzen wir dagegen von Reichenbach. Wegen ihrer prinzipiellen Wichtigkeit gebe ich sie ausführlich wieder. Nach den Untersuchungen Arthur Meyers gehören die Bakterien im System der Organismen in die Nähe der Ascomyceten, und es ist nicht ausgeschlossen, daß sie wirklich von Pilzen mit verzweigten Hyphen abstammen; es könnte ihnen deshalb die Fähigkeit zur Verzweigung von den Ahnen her erhalten sein.

Nach Reichenbach ist das Auffinden von Verzweigungen bei Bakterien die Beobachtung, der noch am ehesten eine Bedeutung für die Frage der Zugehörigkeit der Bakterien zu den höheren Pilzformen zukommt. Gerade das Fehlen von Verzweigungen ist das-

jenige Merkmal, das am einfachsten die Bakterien von den höher organisierten Pilzformen abgrenzt. Deshalb ist es nach Reichenbach nur folgerichtig, wenn Lehmann und Neumann die Erreger der Tuberkulose und der Diphtherie und ihre Verwandten von den eigentlichen Bakterien abgetrennt und die neuen Genera Mycobacterium und Corynebacterium für sie geschaffen haben, nachdem verzweigte Formen bei ihnen gefunden und als echte Verzweigungen anerkannt wurden.

Eine direkte Beobachtung der Zweigbildung und des Verhaltens der neugebildeten Zweige unter dem Mikroskop ist wegen der Unsicherheit der Entstehungsbedingungen und wegen der langen Zeiträume, die zur Bildung erforderlich sind, vorerst nicht auszuführen. Im fixierten Präparat konnte Reichenbach einem solchen Seitenast nicht ansehen, ob er sich durch weiteres Wachstum als echter Zweig bewährt hätte, wenn ihm ein längeres Leben beschieden gewesen wäre. Die Entscheidung wäre leichter, wenn es sich um ein Bakterium handelte, bei dem nach der Teilung der Verband der einzelnen Stäbchen bestehen bleibt, z. B. Milzbrand. Aber bei diesen sind Verzweigungen noch nicht beobachtet worden, abgesehen vielleicht von dem beim Tuberkelbazillus erhobenen Befund. Ein Urteil über die Natur der zweigähnlichen Gebilde ist auch dann möglich, wenn die sich verzweigende Bakterienzelle nicht Stäbchen-, sondern Schraubengestalt besitzt. In einem solchen Falle müssen wir nach Reichenbach von einer echten Verzweigung unbedingt verlangen, daß sich der Seitenast, ebenso wie der Hauptstamm, als Schraube darstellt und werden niemals einen geradlinigen Auswuchs als einen solchen anerkennen können. Dieser Umstand läßt ein Studium der Verzweigung bei Spirillen besonders wünschenswert erscheinen.

Reichenbach fand nun eigenartige Formen im Bodensatz von Bouillonkulturen von Spirillum rubrum, die ca. 6 Tage bei 33,5° gehalten waren. Es handelte sich um 1 mm dicke und 3—4 mm lange, fädige, rote Flocken, die sich unter dem Mikroskop in ein Gewirr von außergewöhnlich langen, wundervoll regelmäßig gewundenen Spirillen auflösten. An einem Exemplar wurden bis zu 70 Windungen gezählt. Es gelingt mit ziemlicher Sicherheit, diese Formen zu erzeugen, wenn man Spirillum rubrum unter den vorhin geschilderten Bedingungen züchtet. Man verfährt am besten so, daß man Röhrchen mit Pferdefleischbouillon mit einer reichlichen Menge von Agarkultur impft, so daß ein zusammenhängendes Stückchen der Kultur im Röhrchen zu Boden sinkt. Man läßt sie ruhig 5 Tage im Brutschrank bei 33° stehen und findet alsdann die folgenden Veränderungen. Die Spirillen zeigen Fortsätze, die bisweilen eine beträchtliche Länge erreichen. Daher kommt es nicht selten zu erheblichen Anschwellungen an den Abzweigungsstellen. Dabei entstehen ganglienzellenähnliche Formen. In der Umgebung des Fortsatzes pflegt das Spirillum in späteren Stadien seine Schraubenform zu verlieren, so daß an diesen Stellen der neugebildete Fortsatz von dem ursprünglichen Spirillum nicht zu unterscheiden ist. Dadurch, daß der Fortsatz nie in ein Spirillum übergeht, ist er als ein von der Mutterzelle verschiedenes Gebilde charakterisiert.

Auch bei Spir. serpens wurden ähnliche Formen beobachtet. Daß man diese Gebilde nicht einfach mit dem Ausdruck „Involutionsformen“

abtun darf, scheint Reichenbach ganz zweifellos zu sein. Ihre Regelmäßigkeit, ihre durch alle Stadien zu verfolgende Entwicklung, ihr Auftreten bei verschiedenen Spirillenarten und vor allem ihre gute, gleichmäßige Färbbarkeit unterscheiden sie aufs schärfste von den regellosen Gebilden, die sich in alten, dem Absterben nahen Kulturen finden, und für die jener Ausdruck allein am Platze ist. Anderseits ist es Reichenbach sehr fraglich, ob man sie als echte Verzweigungen ansehen darf. Wie er schon vorher angeführt hat, glaubt er, daß man von einem Zweige eines Spirillums auch wieder Spirillenform verlangen muß, und daß man nicht berechtigt ist, von Verzweigungen zu reden, solange nicht dieses Kriterium erfüllt ist. Danach bezeichnet Reichenbach auch die beschriebenen Gebilde nicht als echte Verzweigungen, wenn er auch zugibt, daß man das verlangte Kriterium bei weniger skeptischer Beurteilung in den leichten Biegungen des Fortsatzes erfüllt sieht und deshalb zu anderer Auffassung gelangen kann. Die Stellung der Spirillen im System, ihre Zugehörigkeit zu den Bakterien braucht nach Reichenbach jedenfalls vorläufig durch diesen Befund nicht erschüttert zu werden. Auf die Frage nach der eigentlichen Natur der Gebilde läßt sich nur mit ganz unsicheren Vermutungen antworten. Es wäre immerhin möglich, daß wir es mit einem der wirklichen Verzweigung wenigstens verwandten Vorgang zu tun haben, daß es sich entweder um rudimentäre Bildungen handelt, die auf eine Abstammung der Spirillen von höheren Pilzen hindeuten, oder um Verzweigungen, die noch nicht zur Vollendung gekommen sind und sich vielleicht unter noch günstigeren Bedingungen zu wirklichen Verzweigungen entwickeln können. Für die Beurteilung würde nach Reichenbach vor allen Dingen die Frage von Wichtigkeit sein, ob wir die Bedingungen, unter denen die Gebilde entstehen, als günstige für den Organismus ansehen dürfen, so daß wir sie als Produkte einer gesteigerten Entfaltung der Lebensenergie aufzufassen hätten, oder ob wir es mit ungünstigen Bedingungen zu tun haben, die zur Verkümmerung des Organismus führen. In unserem Falle ist diese Frage schwer zu entscheiden; das Wachstum in der Bouillon weicht weder nach oben, noch nach unten von dem ab, was wir als Norm anzusehen gewohnt sind. Das Wichtigste scheint die Bildung von langen, miteinander verfilzten Fäden und die dadurch hervorgerufene Behinderung der freien Beweglichkeit zu sein.

Es geht jedenfalls aus den Beobachtungen von Reichenbach hervor, — und das ist der springende Punkt — daß die besonderen Wuchsformen nicht als Involutionserscheinungen zu bezeichnen sind. Die gleichen Gründe, die die Autoren für die Pilznatur des Tuberkel- und Diphtheriebazillus und vielleicht auch der Spirillen angeführt haben, waren für Conradi die Veranlassung, den Rotzbazillus aus der Gruppe der Bakterien auszuscheiden und ihn zu den Hyphomyceten zu rechnen, da Conradi bei diesem Bazillus echte Verzweigungen und Seitensprossungen gefunden hatte.

Es ist nun ferner auffällig, daß nach den Beobachtungen von C. Fränkel, Meyerhof, Spirig, Cache immer nur gewisse Stämme ein und derselben Bakterienart die Neigung zu solchen Wuchsformen aufweisen, und daß diese übrigens in solchen Kulturen auf der Höhe des Bakterienwachstums

auftreten. Dieser Umstand hat die meisten Bakteriologen, z. B. Buchner, Charrin, Wasserzug, Metschnikoff und Fischer veranlaßt, diese sog. Involutionsformen als Beweis für den Polymorphismus oder Pleomorphismus der Bakterien anzusehen. Den gleichen Standpunkt vertritt Gamaleia, der die Involutionsformen als Hyphomycetenformen bezeichnet. Schon vor ihm hat der bekannte Mykologe Brefeld auf die großen Analogien zwischen den Oidien der höheren Pilze und den Bakterien hingewiesen. Diese höheren Pilze bilden unter gewissen Bedingungen Oidien, das sind stäbchenartige kleine Formen, die sich durch Teilung vermehren können. Brefeld und Gamaleia stellten die Theorie auf, daß die Bakterien nichts anderes als Oidien der Pilze aus der Familie der Streptothrichen sind.

Für die Deutung der von uns bei Spirochäten, Spirillen, Leprabazillen, Tuberkelbazillen und anderen Bakterien gefundenen Fadenbildungen und Seitenzweige liegen also folgende Erklärungsmöglichkeiten vor:

Es handelt sich um Degenerations- oder Involutionserscheinungen. Halten wir uns an die Erklärungen von Kolle-Hetsch, Gotschlich, Kruse, Arthur Meyer u. a., so müssen diejenigen Zellen als Degenerations- oder Involutionserscheinungen bezeichnet werden, die aufquellen und im Innern Vakuolen zeigen, wobei dicke, glasige und andere mißgestaltete Bildungen zur Beobachtung kommen. Betrachtet man von diesem Gesichtspunkte aus die von uns erhobenen Befunde, so wird man zugeben müssen, daß sie nichts Derartiges zeigen. Wenn man beobachtet, daß in einer Kultur von Spirillum rubrum am ersten und zweiten Tage die Spirillen aus 1—3 Windungen bestehen, daß sie dagegen am fünften und sechsten Tage 30 und mehr Windungen aufweisen, Seitenknospen treiben, endständige Körperchen zeigen, so weiß ich nicht, aus welchem Grunde man eine solche Erscheinung für eine „Involution oder Degeneration" erklären soll. Da also diese Deutung für unsere Befunde nicht zutrifft, so bezeichnen wir sie nach Kolle und Hetsch als besondere Wuchsformen und haben nunmehr die Frage zu entscheiden, ob diese besonderen Wuchsformen in irgendeinem Zusammenhang mit dem Pleomorphismus der Bakterien und mit ihrer Stellung zu höheren Pilzformen stehen. Für den Tuberkelbazillus und Leprabazillus scheint diese Frage bereits in dem Sinne entschieden zu sein, daß diese beiden Organismen wegen ihrer morphologischen Eigenart Bruchstücke eines höheren Fadenpilzes darstellen. Was den Paratyphus-B-Bazillus und den Bacillus enteritidis Gärtner anbetrifft, so ist vor allem auffallend, daß unter den pleomorphen Formen gegliederte Fäden auftreten, die ganz den Fäden von höheren Pilzformen gleichen. Auch der Nachweis von Dolden und die Entwicklung von Doldenelementen zu den klassischen Bazillenformen legen es nahe, an Konidienbildung und deren Weiterentwicklung zu Jugendformen zu denken. Hier wären also alle Elemente vorhanden, um im Sinne von Brefeld und Gamaleia einen in sich geschlossenen Entwicklungskreis anzunehmen. Allein in dieser wichtigen Frage kann nicht der Befund an einzelnen Kulturen entscheidend sein; man wird vorsichtigerweise gut tun, weitere Untersuchungen abzuwarten, die auf einer breiteren Basis aufgebaut sind.

Beweisender erscheinen mir im Sinne der Theorie von Brefeld und Gamaleia die Beobachtungen am Spirillum rubrum. Hier konnte die Forder-

ung, daß der Seitenzweig Spirillenform zeige, wenn er als „echter Seitenzweig" bezeichnet werden soll, an einer 16tägigen Bouillonkultur erfüllt werden. Sehr auffällig sind die bei Spirillum tyrogenum Deneke gefundenen Veränderungen. Dieses Spirillum zeigte Seitenzweige mit großen Doldenbildungen. Auch hier wurden Formen gefunden, die darauf schließen ließen, daß sich aus den einzelnen Doldenelementen wieder neue Elemente mit kürzeren oder längeren spirillenartigen Ansätzen entwickeln. Wenn wir uns nunmehr daran erinnern, daß Kutscher, Zettnow und Hölling auch bei anderen Spirillen seitliche Verzweigungen beschrieben haben, und daß nach den Untersuchungen des Botanikers A. Meyer vermutlich auch die Spirillen von höheren Pilzen abstammen, so dürfte hier kein Zufallsbefund, sondern ein gesetzmäßiges Verhalten vorliegen, das in erster Linie darauf hinzuweisen scheint, daß auch der Formenkreis der Spirillen in einem Zusammenhange mit höheren Pilzformen steht.

Alle Untersuchungen an Bakterien und Spirillen haben wir nur zu dem Zwecke angestellt, um zu entscheiden, ob die der Fortpflanzung dienenden Erscheinungen irgendwelche Analogie mit den Spirochäten aufweisen. Nachdem wir durch den Nachweis, daß Spirochäten, Spirillen, Leprabazillen, Tuberkelbazillen und andere Bakterien den gleichen Modus der Fortpflanzung zeigen, den Beweis für die pflanzliche Natur der Spirochäten erbracht haben, müssen wir uns auch bei diesen Mikroorganismen mit der Frage beschäftigen, welcher Art von pflanzlichen Parasiten sie zuzurechnen sind. Gegen ihre Einreihung unter die Bakterien läßt sich nämlich geltend machen, daß bei Bakterien niemals echte Verzweigungen auftreten. Solche konnten wir aber nachweisen: An Gewebsspirochäten (Tafel XI, Fig. 7), an Hühnerspirochäten (Tafel XIII, Fig. 10), an Kulturspirochäten (Tafel XI, Fig. 51, 60). Als Verzweigungen in diesem Sinne darf man nicht die rudimentären Astbildungen auffassen, wie sie auf Tafel IX, Fig. 27 abgebildet sind, sondern nach Reichenbach nur solche, die echten Spirillencharakter tragen.

Diese Befunde weisen darauf hin, daß die Spirochäten mit höheren Pilzformen in irgendeinem Zusammenhange stehen.

Dafür sprechen hauptsächlich die auf Tafel XI, Fig. 44—61 photographisch festgehaltenen Bilder. Sie fanden sich in allen untersuchten Reinkulturen und zeigen, daß von groben, kaum noch als Spirochäten zu erkennenden Gebilden echte spiralig gewundene Seitenzweige abgehen, oder daß diese Formen direkt in Spirochäten übergehen können. So paradox eine solche Vorstellung für den ersten Augenblick erscheinen mag, so bildet sie doch in der Morphologie der Pilze durchaus kein Novum. Selenew weist bei der Untersuchung der durch Schimmelpilze hervorgerufenen Hautkrankheiten auf einen sehr verbreiteten, aber wenig erforschten Schimmelpilz mit verschiedenen Involutions- und Evolutionsformen hin. Er tritt nach ihm auch als spirochätenähnliches Gebilde auf, welches Ähnlichkeit mit der Spirochaeta pallida und refringens hat. Wo diese Gebilde im Gewebe liegen, ist es schwierig, sie von Spirochäten zu unterscheiden. Bei der Berücksichtigung der biologischen Bedeutung dieser Betrachtung hält Selenew es nicht für unmöglich, daß die Spirochäten von Lebewesen niederer Art, z. B. von den Schimmel-

pilzen, abstammen. Ferner gibt Zopf eine Abbildung von Cladothrix dichotoma, einem zu den Algen gehörigen Mikroorganismus, der aus gegliederten Fäden besteht, und dessen einzelne Bruchstücke alle möglichen Spirillenwindungen und spirochätenartigen Zweige aufweisen (s. Tafel XVIIa). Weiter fand S. de Lagerheim zwei Organismen, die Spirulina und Spirochäten sehr nahe aneinander knüpften. Sie zeigten die Charaktere einer Spirochäte, waren blaugrün gefärbt und bewegten sich mit großer Lebhaftigkeit. Offenbar sind sie mit den Spirochäten nahe verwandt und unterscheiden sich von ihnen nur durch die Anwesenheit von Phycochrom. Schließlich möchte ich eine eigene hierher gehörige Beobachtung erwähnen: In einem angeblich sterilen Nährboden zur Züchtung von Leprabazillen fand ich einen Fadenpilz, dessen einzelne Bruchstücke zum Teil Spirillencharakter trugen.

Dazu kommt, daß ich bei Mund- und Kulturspirochäten innerhalb des Spirochätenleibes knotenförmige Verdickungen fand, die an die Bilder erinnern, die uns von höheren Pilzen her bekannt sind (Tafel XV, Fig. 16, 44).

Fassen wir die bisherigen Beobachtungen zusammen, so finden wir: echte seitliche Verzweigungen, knotenförmige Verdickungen innerhalb des Spirochätenleibes, einen Fruktifikationsvorgang, der dem der höheren Pilze gleicht, ferner in der Kultur grobe, kaum noch als Spirochäten erkennbare Gebilde, die teils direkt in echte Spirochäten übergehen, teils Seitenzweige vom Charakter der Spirochäten tragen.

Alle diese Befunde dürfen nicht übersehen werden. Sie weisen vielmehr auf irgendeinen Zusammenhang der Spirochäten, die schon von W. H. Hoffmann als algiforme Fäden bezeichnet worden sind, mit höheren Pilzformen hin. Diese Beziehung kann man am besten so ausdrücken, daß die Spirochäten vermutlich ebenso wie die Tuberkel- und Leprabazillen als Bruchstücke einer höher stehenden, möglicherweise zur Klasse der Myzelpilze gehörigen Pflanze zu betrachten sind. Da nunmehr durch Noguchi eine große Zahl pathogener und nicht pathogener Spirochäten kultiviert worden ist, liegt die Möglichkeit vor, in eine generelle Prüfung dieser Frage einzutreten.

Schließlich habe ich noch eines letzten Einwandes zu gedenken: Gelegentlich meines Vortrages über den Entwicklungszyklus der Spirochäten auf der Naturforscherversammlung in Wien hat Lipschütz behauptet, daß auf das Vorhandensein von Fortpflanzungserscheinungen nur geschlossen werden dürfe, wenn es gelänge, das Heraussprossen der Knospen an einer einzigen Spirochäte unter dem Mikroskop zu beobachten. Dieses Forderung hat der genannte Autor weder bei seinen eigenen Entdeckungen aufgestellt und erfüllt, noch ist sie bei dem allgemein anerkannten Entwicklungszyklus der Malariaplasmodien erhoben worden. Auch hier hat kein Auge an einem Exemplar den Zyklus ablaufen sehen, sondern man hat auf die Entwicklung aus verschiedenen, aufeinander folgenden Bildern geschlossen. Ich darf deshalb wohl annehmen, daß dieser Grundsatz allgemein anerkannt ist und deshalb auch für die von mir erhobenen Befunde Geltung haben dürfte.

Schluß. Auf Grund des beigebrachten Materials dürfte die Frage nach der Stellung der Spirochäten im System endgültig nach der Richtung entschieden sein, daß sie in keinem Zusammenhang mit Protozoen resp. Trypanosomen stehen. Der Irrtum des genialen Forschers Schaudinn ist der Menschheit zu großem Segen geworden, denn auf ihm baute Ehrlich sein Heilmittel für die Syphilis auf. Es ist zu hoffen, daß die neue Erkenntnis von der pflanzlichen Natur der Spirochäten nicht nur unser Wissen vom Wesen der Syphilis vertiefen, sondern daß sie auch der Ausgangspunkt für neue Bemühungen sein werde, Tuberkulose, Lepra und andere durch pflanzliche Mikroorganismen bedingte Krankheiten chemotherapeutisch ebenso intensiv und heilkräftig zu beeinflussen, wie die Syphilis durch Salvarsan.

Bemerkungen zu den Tafeln.

Die Zeichnungen sind mit dem Kompensationsokular 12 und der Zeißschen homogenen Ölimmersion, Apochromat 1,5 mm, Apertur 1,30, also bei einer 2000fachen Vergrößerung hergestellt worden. Bei den Mikrophotogarphien wurde in der Tafel XI in den Figuren 2, 23 und 26 das gleiche Okular, bei allen übrigen Figuren das Kompensationsokular 6 bei einem Balgauszug von ca. 25 cm verwendet. Die Figuren 6, 20, 21, 45, 46 und 49 sind außerdem im Projektionsapparat vergrößert worden. Die Vergrößerung der Figuren 1—5, 7—18, 22, 24, 25, 27—37, 40—44, 47, 48 und 50—61 beträgt ca. 1000, die der Figuren 6, 20, 21, 23, 26 und 49 ca. 2000, die der Figuren 45 und 46 ca. 3500. Die Figuren 38 und 39 sind von Herrn Privatdozenten Dr. O. Ranke in Heidelberg aufgenommen worden. Bei Figur 38 wurde Okular 2 und ein Abstand von 100 cm, bei Figur 39 das Projektionsokular 4, ein Abstand von 90 cm und in beiden Fällen eine Zeißsche homogene Ölimmersion $^1/_{12}$ verwendet.

Die Mikrophotographien der Tafel XIII sind bei einem Abstand des Okulars von der Platte von 25 cm mit Kompensationsokular 6 und dem oben genannten Apochromaten hergestellt worden. Nur in Figur 32 betrug der Balgauszug ca. 50 cm. Alsdann sind sämtliche Bilder im Projektionsapparat nahezu um das Doppelte vergrößert worden, so daß die Vergrößerung eine ca. 2—3000fache ist.

Nachschrift zu Seite 17.

Bei fortlaufenden Untersuchungen über das Vorkommen des Bacillus Gaertner bei notgeschlachteten Kälbern wurden von Herrn Dr. Tiede typische Gärtnerstämme aus Knochenmark, Milz und Muskulatur gewonnen. Auch diese Kulturen zeigten nach 3—4wöchentlichem Wachstum die gleichen morphologischen Eigenschaften wie der beschriebene Stamm, der von einer tödlich verlaufenden Erkrankung des Menschen herrührte.

Nachschrift zu Seite 47, 8. Zeile von oben.

In den nunmehr gedruckt vorliegenden Diskussionsbemerkungen zu meinem Wiener Vortrag (Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte, 85. Versammlung in Wien, 2. Teil, Leipzig, F. C. W. Vogel 1914) bemerkt E. Hoffmann S. 893 folgendes: „Die von Hoffmann und anderen, zuletzt von Noguchi mit reinen Kulturen beschriebenen Kügelchen oder Körner, die durch eine oder mehrere aus ihnen hervorgehende Windungen als den Spirochäten zugehörig erkennbar sind, hat Meirowsky ohne Anführung dieser Tatsache nachentdeckt; sie allein entsprechen dem, was Schaudinn als körnchenförmigen Ruhezustand voraussetzen zu müssen (vgl. wieder Hoffmanns Darstellung im Handbuch) geglaubt hat.“

Folgt man nun der Aufforderung E. Hoffmanns und vergleicht diese Angaben mit seiner Darstellung im Handbuch, so liest man dort S. 815 folgendes: „Neuerdings hat Prowazek angegeben, daß er dicht eingerollte und schließlich kugelige Formen gesehen

hat, denen er als Depressionsformen eine Rolle im Entwicklungszyklus der Spirochaeta pallida zuschreiben möchte, während er andere Entwicklungsstadien einstweilen für hypothetisch erklärt. Diese Formen sind in der Tat mitunter in größerer Zahl anzutreffen und vom Verfasser z. B. in der Milz eines an kongenitaler Lues verstorbenen Kindes in reichlicher Zahl gesehen worden; an der Spirochätennatur dieser kugelig aufgerollten Gebilde konnte kaum ein Zweifel sein, da Übergangsformen mit teilweise noch deutlich erkennbaren Windungen vorhanden waren."

Hier handelt es sich also um „kugelig aufgerollte Spirochäten", die man in der Kultur und im Primäraffekt häufig findet und die vermutlich nichts anderes darstellen als schnell vorübergehende Bildungen, wie sie E. Hoffmann selbst im Blut kongenital syphilitischer Kinder gesehen hat. Ich habe diesen Befund E. Hoffmanns nicht erwähnt, weil ich ihn nicht mit der von mir bereits in der Münchener medizinischen Wochenschrift Nr. 37, 1913 angeführten Beobachtung von Noguchi und Thomaczewski identifiziert habe. Erst seine jetzige Darstellung zeigt, was er unter „kugelig aufgerollten" Formen verstanden wissen will.

Literaturverzeichnis.

1. Arning und C. Klein, Die praktische Durchführung des Nachweises der Spirochaeta pallida im großen Krankenhausbetrieb. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 37, 1482.
2. Babes, Über die Kultur des von Reenstierna bei Lepra gefundenen Diphtherides. Zentralbl. f. Bakt. **25**, 125. 1899.
3. — und Levaditi, Sur la forme actinomycosique du bacille de la tuberculose. Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol. 1897, Nr. 6.
4. Balfour, Third report Wellcome research laboratory 1908.
5. Balmer und Franzel, Berl. klin. Wochenschr. 1882, Nr. 45.
6. Barannikow, J., Zur Frage über die Bakteriologie der Lepromata. Zentralbl. f. Bakt. **26**, 113. 1899.
7. — Beitrag zur Bakteriologie der Lepra. Ebenda **27**, 709, 1900.
8. — Beitrag zur Frage über die Bakteriologie der Lepromata. Derm. Zentralbl. 1900, 229.
9. — Beitrag zur Bakteriologie der Lepra. III. Bakterioskopische Analyse der Lepromata. Ebenda **29**, 781. 1901.
10. de Bary, Morphologie der Pilze. Engelmann, Leipzig. 1884.
11. v. Baumgarten, P., Jahresbericht über die pathologischen Organismen **1**, 97.
12. Bayon, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1882, Anmerk.
13. — Acid-fast and acid-resisting germs cultivated from cases of human leprosy, and their determination. Reprinted from the Journ. of the London School of Tropical Medicine **1**, 45. Part. I.
14. — Demonstration of specimens relating to the culture of the leprosy bacillus. British Med. Journ. 1911, Nr. 2. 1269.
15. — Organismus cultivated from the lesions of human leprosy. British Med. Journ. 1912, Nr. 2. 458.
16. Beauchamp, Williams, Leprosy; an new view of its bacteriology and treatment. Supplement to the Indian Med. Gazette. May 1911. 1.

16a. — The cultivation of leprosy bacillus Lepra. **12**, 131. 1912.

17. Beer, A., Über Beobachtungen an der lebenden Spirochaeta pallida. Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 30. 1192.
18. Berger, F. R. M., Zur Färbung der Spirochaeta pallida. Münchn. med. Wochenschr. 1906, 862 u. 1209.
19. — Zur Kenntnis der Spirochaeta pallida. Derm. Zeitschr. **13**, 401. 1906.
20. Blaschko, A., Über Spirochätenbefunde im syphilitisch erkrankten Gewebe. Med. Klinik 1906, 335.
21. — Weitere Beiträge zur Kenntnis der Spirochaeta pallida. Med. Klinik 1906, 915.
22. — Spirochaeta pallida und ihre Bedeutung für den syphilitischen Krankheitsprozeß. Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 12, 336.
23. Bonhoff, H., Die Spirochaeta vaccinae. Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 36 und Sitzungsber. d. Gesellsch. z. Förd. d. ges. Naturwissensch., Marburg 1905, 17.
24. Bordet, J., Demonstration d'un spirille nouveau. Bull. soc. méd. de Bruxelles, 1. Mai 1905, 124.
25. — Sur le spirille de la syphilis. Presse méd. Belge 1905, 614.
26. Bosanquet, W. G., Cecil brief notes on the structure and development of Spirochaeta anodontae Keysselitz. Quart. Journ. Micr. Sc. 2. **56**, 1911.

27. Van dem Borne, E. W. K., Über Spirochaeta palliduda (Castellani) bei der Framboesia tropica. Tijdschr. voor Geneesk. 1906, Nr. 13. 11. Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1907, Nr. 8. 386.
28. — Spirochaeta pertenius bei Framboesie. Journ. of tropic. med. 1907, Nr. 21. Ref. Münchn. med. Wochenschr. 1907, Nr. 49. 2065.
29. Borrel, A., Cils et division transversale chez le spirille de la poule. Compt. rend. Soc. biol. **60**, 138. 1906.
30. — Infection vermineuse et Spirochètes chez les souris canci reuses. Compt. rend. Soc. biol. **58**, 1905.
31. — Spirilles spirochètes, Trypanosomes. Bull. Soc. path. exot. I, **11**, III. 1908.
32. — et Burnet, Procédé de diagnostic rapide des lésions. syphilitiques. Compt. rend. Soc. biol. 1906, 212.
33. — et Marchoux, Compt. rend. Soc. biol. **58**.
34. — et Cernovodeanu, Compt. rend. Soc. biol. **62**.
35. Brefeld, Botanische Untersuchung über Schimmelpilze. 1881.
36. Breinl, Annales of tropic. med. and parasitic. **1**, Nr. 3. 1907.
37. Bruckner, J., Une modification pratique du procédé de Romanowski pour le sang et le tréponème. Compt. rend. Soc. biol. **64**, Juni 1908.
38. Bruns, Hayo, Beitrag zur Pleomorphie des Tuberkelbazillus. Inaug.-Diss. Straßburg und Zentralbl. f. Bakt. Bd. 17. 1895. S. 817.
39. Burri, Das Tuscheverfahren. Jena 1909.
40. Buschke, A., Spirochäten bei Syphilis. VI. Internat. Dermat. Kongr. New-York 1908.
41. Bushnell, F. G., Spirochaeta pallida and Leishman-Donovan bodies. Lancet Nr. 4293. 1728.
42. Bütschli, Weitere Ausführungen über den Bau der Cyanophyceen und Bakterien. Leipzig 1896.
43. Cache, De la culture du bacille de diphtérie croissent en fils ramifiés. Zentralbl. f. Bakt., Abt. I, **29**, 975. 1901.
44. Calkins, G. N., A spirochaete in mouse cancer, spirochaete microgyrata (Löwenthal) var. Gaylordi. Journ. of infect. dis. **2**, Jahrg. 4. 171.
45. Castellani, A., On the presence of spirochaetes in two cases of ulcerated Parangi (Yaws). Brit. med. Journ. 1905, 11. u. 18. Nov. 1280.
46. — Untersuchungen über Framboesia tropica. Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 4, 134.
47. Coppen-Jones, Zentralbl. f. Bakt. **17**, 1895.
48. Charrin, La maladie pyocyanique. Paris 1889, Steinheil.
49. Cohn, Ferdinand, Beiträge zur Morphologie der Pflanzen. **1**, Heft 2. 1872.
50. Cornet, G. und A. Meyer, Kapitel Tuberkulose. Handb. f. pathogene Mikroorganismen **2**, 1903.
51. Czaplewski, Über einen aus einem Leprafalle gezüchteten alkohol- und säurefesten Bazillus aus der Tuberkelbazillengruppe. Zentralbl. f. Bakt. **23**, 97 u. 189. 1898.
52. — 14. Tagung d. Gesellsch. f. Mikrobiologie. Zentralbl. f. Bakt. **47**, Beil. z. Abt. 1. 116.
53. Deycke-Pascha und Reschad-Bei, Neue Gesichtspunkte in der Leprafrage. Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 13. 489 und Nr. 14. 545.
54. Dixon, Zentralbl. f. Bakt. **15**, 1894.
55. Dobell, Quartern Journ. microscopic. sc. **52**, 121. 1908; **56**, 395 u. 507. 1911.
56. Doflein, Über krankheitserregende Spirochäten. XIV. Int. Kongr. f. Hyg. u. Dermographie, Berlin Sept. 1907.
57. — Probleme der Protistenkunde. II. Die Natur der Spirochäten. Jena 1911.
58. — Lehrbuch der Protozoenkunde. 1909.
59. Mc Donagh, Dermatolog. Wochenschr. 1913; Bd. 56; 1914, Nr. 2, Biochemical Journal, Bd. 7, Nr. 5, S. 517.
60. Dutton und Todd, Journ. of tropic. med. 1907.
61. Ehrlich, P. und Hata, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen usw. Berlin, J. Springer 1910. Deutsche med. Wochenschr. 1882, Nr. 19. Berl. klin. Wochenschr. 1883, Nr. 1. Charité-Ann. **11**, 1886.

62. Fantham, H. B., Spirochaeta (trypanosoma) Balbiani (Certes), its movements, structure and affinities etc. Ann. a. mag. of Natur. hist. Ser. 7, **19**, Juni 1907. 493.
63. — Quartern Journ. microscopic. science. **52**, 1. 1908.
64. — et Porzer, The modes of division of Spirochaeta pallida recurrentis and Spirochaeta duttoni as observed in the living Organisms. Présenté à la Roy. Soc. **10**, 26. Juillet 1909.
65. Fischel, Untersuchungen über die Morphologie des Tuberkuloseerregers. Wien und Leipzig 1893, Verlag Braumüller.
66. Fischer, A., Die Empfindlichkeit der Bakterienzelle und des bakteriologischen Serums. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **35**, 1900.
67. — Vorlesungen über Bakterien. Jena 1903, II. Aufl.
68. Fouquet, Ch., Sur une forme rectiligne du Spirochaeta pallida etc. Compt. rend. Soc. biol. **62**, 225.
69. — Présence du Spirochaeta pallida dans le testicule d'un nouveau-né hérédo-syphilitique. Acad. des Sciences de Paris 5. Nov. 1906.
70. — Über eine atypische gradlinige Form der Spirochaeta pallida. Über Mikrobienembolien bei der Syphilis und ihre Rolle bei der Bildung von Gummata. Ann. malad. vénér. **2**, Heft 4. 1907.
71. Fränkel, Carl. Unterschiede zwischen den einzelnen Formen des Zeckenfiebers. Med. Klinik 1907, 928.
72. — Geißelfäden an den Spirillen des Rekurrens- und Zeckenfiebers. Zentralbl. f. Bakt. **47**, Heft 4.
73. — Eine morphologische Eigentümlichkeit des Diphtheriebazillus. Hyg. Rundschau 1895, Nr. 8. 349.
74. Friedrich, P. L., Über strahlenpilzähnliche Wuchsformen des Tuberkelbazillus im Tierkörper. Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. **41**, 653.
75. Gamaleia, N., Elemente der allgemeinen Bakteriologie. Berlin 1900, Verlag A. Hirschwald. S. 209.
76. Garbowski, L., Gestaltsveränderung und Plasmolyse. Arch. f. Protistenk. **9**. 1907.
77. Gonder, R., Die Stellung der Spirochäten unter den Protisten, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Spirochaeta pinnae. Zentralbl. f. Bakt. Orig. **49**, 1909.
78. Gotschlich, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann. Kapitel: Allgemeine Morphologie **1**, 1.
79. Gross, J., Cristispira nov. gen. Ein Beitrag zur Spirochätenfrage. Mitteilg. d. Zool. Station Neapel 1910, **20**, Heft 1; **20**, 188. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 65.
80. Guignard, L. et Charrin, Sur les variations morphologiques des microbes. Compt. rend. 1887 **105**, 1192 und A. Charrin, La maladie pyocyanique. Paris 1889, Steinheil.
81. Guilliermond, Revue générale de Botanique **18**, 392. 1906. Arch. f. Protistenk. **12**, 1908.
82. Hansen, Botanische Untersuchungen über die Essigsäurebakterien. Berichte d. deutsch. botan. Gesellsch. 1893, 69.
83. Hansen, E. Ch., Undersögelser angaende spedalskhedens arsager. Norsk. Magazin f. Laegevidenskaben. 1874, Heft 9.
84. — Bacillus leprae. Virchows Arch. **79**, 32. 1880.
85. — Studien über Bacillus leprae. Ebenda **90**, 542. 1882.
86. — Om de seneste undersögelser af baciller ved sped-alskhed. Norsk Magazin for Laegevidenskaben 1883, 256.
87. — Lepra. Handb. d. path. Mikroorg. von Kolle und Wassermann **2**, 178. 1903.
88. Hartmann, M., Praktikum der Protozoologie. Jena 1907.
89. — Neuere Forschungen über pathogene Protozoen. Verein f. Mikrobiologie, Juni 1908. Zentralbl. f. Bakt. Ref. **42**, Beil. 72.
90. Herxheimer, K., Zur Kenntnis der Spirochaeta pallida. Münchn. med. Wochenschrift 1905, Nr. 39 u. Nr. 46; 1906, Nr. 7.
91. Heydenreich, L., Über die Schraubenbakterie des Rückfalltyphus. St. Petersburg. med. Wochenschr. 1876, Nr. 1.
92. — Klinische und mikroskopische Untersuchungen über den Parasiten des Rückfalltyphus. Berlin 1877.

93. Hindle, Parasitology. **3**, 423. 1910; **6**, Nr. 2. 1911.
94. Hoffmann, Erich, Nachtrag zu der Arbeit von Schaudinn und Hoffmann über Spirochaeta pallida bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 23. 726.
95. — Über das Vorkommen von Spirochäten bei ulzerierten Karzinomen. Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 28. 811.
96. — Weitere Mitteilungen über das Vorkommen von Spirochaeta pallida bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 32. 1022.
97. Hoffmann und v. Prowazek, S., Untersuchungen über die Balanitis- und Mundspirochäten. Zentralbl. f. Bakt. Orig. **41**, 471.
98. — Spirochäten bei Karzinom. Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 24. 967.
99. Hoffmann und Halle, A., Eine bessere Darstellungsart der Spirochaeta pallida. im Ausstrich. Münchn. med. Wochenschr. 1906, Nr. 31. 1516.
100. — Die Ätiologie der Syphilis. Mit 2 Tafeln. Berlin 1906, Jul. Springer.
101. — Die Ätiologie der Syphilis nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse. Verhandlg. d. Deutsch Dermat. Gesellsch., IX. Kongr., Berlin 1907, I. Teil, 115 bis 223, mit 2 Tafeln. (Enthält Verzeichnis der gesamten Literatur.)
102. Hoffmann, E., Atlas der ätiologischen und experimentellen Syphilisforschung. Berlin 1908, Jul. Springer. 56 S. mit 34 Tafeln.
103. — Die Ätiologie der Syphilis. Dermat. Zeitschr. 1909, 687. Handb. d. Geschlechtskrankh. **2**, 1912.
104. — Über die Benennung des Syphiliserregers nebst Bemerkungen über seine Stellung im System. Münchn. med. Wochenschr. 1911, Nr. 33. 1769.
105. Hoffmann, W. H., Reinzüchtung der Spirochaeta pallida. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 48. Zeitschr. f. Hyg. **68**, Heft 1. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 66. 1912.
106. Hölling, A., Spirillum giganteum und Spirochaeta Balbiani. Zentralbl. f. Bakt., Orig. **44**, 665.
107. Hüppe, F., Formen der Bakterien. Wiesbaden 1886. Methoden der Bakterienforschung. 1889 Wiesbaden.
107a. Jadassohn, Jahreskurse für ärztliche Fortbildung. Aprilheft 1913.
108. Jaffé, Arch. f. Protistenk. **9**, 1907.
109. Keysselitz, G., Über die undulierende Membran bei Trypanosomen und Spirochäten. Arch. f. Protistenk. **10**, 127. 1907.
110. Kedrowski, Zeitschr. f. Hyg. **66**, 78, 83. 1910.
111. — Über die Kultur der Lepraerreger, Zeitschr. f. Hyg. **37**, 52. 1901.
112. — Experimentelle Untersuchungen über Lepraimpfungen bei Tieren (zur Bakteriologie und pathologischen Anatomie der Lepra). Zeitschr. f. Hyg. **66**, 1. 1910.
113. Kirchner, O., Algen in F. Cohns Kryptogamenflora von Schlesien. **2**, 1, Breslau 1878.
114. Klein, Zentralbl. f. Bakt. **7**, 793. 1890; **12**, 905. 1892.
115. Koch, R., Untersuchungen über Bakterien. VI. Verfahren zur Untersuchung zum Konservieren und Photographieren der Bakterien. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pflanzen **2**, 1877.
116. — Mitteilg. d. Kaiserl. Gesundheitsamts 1884.
117. — Ätiologie der Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr. 1882, Nr. 15.
118. Kolle-Hetsch, Kapitel Lepra. Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten usw. 3. Aufl., 1911, 468, 469.
119. Kraus, R., Über ätiologische und experimentelle Syphilisforschung. Mraceks Handb. d. Hautkrankh. **4**, 2. Hälfte. 1907.
120. — und Prantschoff, Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 37.
121. Krzysztalowicz, F. und Siedlecki, M., Contribution à l'étude de la structure et du cycle évolutif de Spirochaeta pallida Schaudinn. Bull. Acad. Science, Krakau 1905, Nr. 9.
122. — Monatsheft f. prakt. Dermat. 1905, Nr. 41; 1906, Nr. 43.
123. — Etude expérimentale de la syphilis; Morphologie de spirochaeta pallida. Extrait du bull. de l'acad. des sciences de Cracovie, Mars 1908.
124. Lachner, Sandoval, Über Strahlenpilze. Inaug.-Diss. Straßburg 1890.
125. de Lagerheim, G., Notiz über physochromhaltige Spirochäten. Ber. d. Deutsch. Botan. Gesellsch. **10**, 1892.

126. Landsteiner, K. und Mucha, V., Zur Technik der Spirochätenuntersuchung. Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 45, 1349.
127. Lassar, O., Diskussions-Bemerkungen zu den Vorträgen von Blaschko und Benda. Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 10. 295.
128. Laveran et Mesnil, Ann. de l'Institut Pasteur **15**, 673, 1901.
129. — Compt. rend. Soc. biol. **53**, 883, 1901.
130. Lehmann und Neumann, Atlas und Grundriß der Bakteriologie. München 1899, 2. Aufl.
131. Leishman, Journ. Royal army med. college **12**, 1909.
132. G. Leuchs, Münchn. med. Wochenschr. Nr. 34. 1905. S. 1661.
133. Levaditi, C., Syphilis congénitale et Spirochaeta pallida Schaudinn. Compt. rend. Soc. biol. **58**, 845. Presse méd. 1905, Nr. 43, 337.
134. — Contribution à l'étude de la spirillose des poules. Ann. Pasteur **18**, 1904.
135. — Sur la coloration du Spirochaeta pallida Schaudinn dans les coupes. Compt. rend. Soc. biol. 59, **29**, 329.
136. Lewy, F., Über Syphilis- und Smegmabazillen. Inaug.-Diss. Bonn 1889.
137. Lipschütz, Untersuchungen über die Spirochaeta pallida Schaudinn. Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 46. 1832.
138. — Zur Kenntnis der Spirochaeta pallida im syphilitischen Gewebe. Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 37. 1110.
139. Loeffler, F., Neue Verfahren zur Schnellfärbung von Mikroorganismen usw. Deutsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 5. 169. Zentralbl. f. Bakt. 1890.
140. Löwenthal, W., Die Spirochäten. Biophysik. Zentralbl. **1**, 1905.
141. — Zur Kenntnis der Mundspirochäten. Med. Klinik 1906, Nr. 11. 278.
142. — Beitrag zur Kenntnis der Spirochäten. Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 10. 283.
143. Lubarsch, Zeitschr. f. Hyg. **31**, 1899. Verhandl. d. Deutsch. pathol. Gesellsch. 1898. Zentralbl. f. Bakt. **27**, 747.
144. Lubinsky, Zentralbl. f. Bakt. **18**, 1895.
145. Lutz, Leprastudien. Herausg. v. Unna. Heft 1.
146. Maassen, Kaiserl. Gesundheitsamt **21**, 1904. Die teratologischen Wuchsformen (Involutionsformen der Bakterien und ihre Bedeutung als diagnostisches Hilfsmittel.
147. Mackie, P. Vincents Angina and the bacillus fusiformis. Lancet Nr. 4271, 1905.
148. Maffucci, Zeitschr. f. Hyg. **11**, 43. Zentralbl. f. allgem. Path. **1**, 1890.
149. Mandelbaum, M., Eine vitale Färbung der Spirochaeta pallida. Münchn. med. Wochenschr. 1907, Nr. 46. 2268.
branacea. Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 16.
150. Marchoux, Culture d'un bacille acidorésistant provenant du mucus nasal des lépreux. Bull. Soc. de Path. exot. 1911, 89. Autorep. Lepra **12**, 97. 1911.
151. Marchoux et Bourret, Recherches sur la transmission de lèpre. Ann. de l'Inst. Pasteur 1909, 513.
152. Marpmann, Zentralbl. f. Bakt. **22**, 582.
153. Mayer, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1908.
154. Mayer, M. und Schreyer, O., Zur Klinik und Ätiologie der Angina ulcerica mem-
155. Meirowsky, Über eine einfache Methode zur Färbung lebender Spirochäten. Münchn. med. Wochenschr. 1910, 1452.
156. — Beobachtungen an lebenden Spirochäten. Münchn. med. Wochenschr. 1913, Nr. 34 und 35.
157. — Über den Nachweis von Sprossungsvorgängen an Spirochäten. Münchn. med. Wochenschr. 1913, Nr. 59. 1913.
158. — Protozoischer oder pflanzlicher Entwicklungskreis der Spirochäten? Dermatolog. Wochenschr. Bd. 58. 1914.
158a. — Untersuchungen über die Stellung der Spirochäten im System. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 11.
159. Metschnikoff, Virchows Arch. **113**. Ann. de l'Institut Pasteur 1888.
160. Meyer, Artur, Über die Verzweigung der Bakterie. Zentralbl. f. Bakteriol. **30**, 49.
161. — L. Flora, Ergänzungsbd. **86**, 1897 und Flora 1899.
162. Meyerhof, Max, Zur Morphologie des Diphtheriebazillus. Arch. f. Hyg. **33**, 1. 1898.

163. Meyer, Chr., Über Kugelbildung und Plasmophyse der Bakterien. Ber. d. Botan. Gesellsch. 1905, 349.
164. Migula, W., Handbuch der technischen Mythologie 1904/07. Jena.
165. Miller, W., Über einen Zahnspaltpilz, Leptothrise gigantea. Ber. d. Deutsch. Dent. Botan. Gesellsch. **1**, 1883.
166. Möllers, Verhandlg. d. Gesellsch. deutsch. Naturf. u. Ärzte **22**, 1899. Deutsche med. Wochenschr. 1898. Zentralbl. f. Bakt. **23**, 1899.
167. Much, Immunität und Immunitätsreaktion. Verlag Leipzig, Voß Hamburg. 1899.
168. Mühlens, P., Über Züchtung von Zahnspirochäten usw. Deutsche med. Wochenschrift 1906, Nr. 20. 797.
169. — Untersuchungen über Spirochaeta pallida und einige andere Spirochätenarten, insbesondere in Schnitten. Zentralbl. f. Bakt. Orig. **43**, Heft 6 u. 7.
170. — Vergleichende Spirochätenstudien. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **57**, 1907.
171. — Reinzüchtung einer Spirochäte (Spirochaeta pallida?) aus einer syphilitischen Drüse. Deutsche med. Wochenschr. 1909, 1261.
172. — Über Züchtungsversuche der Spirochaeta pallida und Spirochaeta refringens, sowie Tierversuche mit den kultivierten Spirochäten. Klin. Jahrb. **23**, 351. 1910.
173. — und Hartmann, M., Zur Kenntnis des Vaccineerregers. Zentralbl. f. Bakt. Orig. **41**, Heft 1—4.
174. — — Über Bacillus fusiformis und Spirochaeta dentium. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **55**, 81.
175. — — Berichtigung zu der Publikation Siegels: Zur Kritik der bisherigen Cytorrhyctesarbeiten. Zentralbl. f. Bakt., Orig. **43**, 153.
176. — und Löhe, Über Züchtungsversuche der Spirochaeta pallida. Zentralbl. f. Bakt., Orig. **47**, Aug. 1908.
177. Mulzer, P., Über das Vorkommen von Spirochäten bei syphilitischen und anderen Krankheitsprodukten. Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 36. 1144.
178. — Praktische Anleitung zur Syphilisdiagnose auf biologischem Wege. Berlin 1910, J. Springer.
179. Nakanishi, Über den Bau der Bakterien. Zentralbl. f. Bakt. **30**, 1901.
180. Nakano (Tokio), Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 22.
181. Neisser, A., Die experimentelle Syphilisforschung. Berlin, Jul. Springer 1906. Monographie über den derzeitigen Stand der experimentellen Syphilisforschung. Verhandl. d. Deutsch. Dermat. Gesellsch., IX. Kongr. Bern 1906.
182. — Ein Beitrag zur Lehre von der Kaninchensyphilis. Derm. Zeitschr. 1908, Heft 2. 73.
183. — Bericht über die in Batavia und Breslau ausgeführten Arbeiten zur Erforschung der Syphilis. Berlin, Jul. Springer 1911. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt **37**.)
184. Neufeld und v. Prowazek, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt **25**, 1907.
185. Neumann, J., Syphilis. 2. Aufl. Wien 1899. 175—179.
186. Nitsche, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 63. 1912.
187. Nocard und Roux, Annales de l'Institut Pasteur 1887.
188. Noguchi, H., Reinkulturen von Spirochaeta pallida. Journ. of Amer. Med. Assoc. 8. Juli 1911 und Münchn. med. Wochenschr. 1911, Nr. 29. 1550.
189. — Über die Gewinnung der Reinkulturen von pathogenen Spirochaeta pallida und Spirochaeta pertenius. Münchn. med. Wochenschr. 1911, Nr. 29. 1550.
190. — A method for the pure cultivation of pathogenic Trepon. pallid. (Spirochaeta pallida). Journ. of exper. Med. **14**, Nr. 2. 1911.
191. — Studies from the Rockefeller Institute for medical Research **17**. 1913. Treponema mucosum (New Species) a Mucin-Producing Spirochaeta from Pyorrhea Alveolaris. Grown in Pure Culture.
192. — Ebenda. A Methode for Cultivating Treponema pallidum in Fluid Media.
193. — Ebenda. The Pure Cultivation of Spirochaeta duttoni, Spir. kochi, Spir. obermeieri and Spir. novyi.
194. — Ebenda. Pure Cultivation of Spirochaeta phagedenis (New Species), a Spiral Organismus Found in Phagedenic Lesions on Human External Genitalia.
195. — Ebenda. Cultivation of Spir. gallinarum.
196. — A method for the pure cultivation of pathogenie Trepon. pallid. (Spirochaeta pallida). Journ. of exper. Med. **14**, Nr. 2. 1911.

197. Nonne, Syphilis und Nervensystem. 1909. II. Aufl. Verl. S. Karger.
198. Novy und Knapp, Journ. Amer. Med. Assoc. 1904. Journ. infect. dis. **3**, 291. 1906.
199. Perrin, Arch f. Protistenk. **7**, 1906.
200. Plaut, H. C., Studien zur bakteriellen Diagnostik der Diphtherie und der Anginen. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 49, 1894.
201. v. Prowazek, Vergleichende Spirochätenuntersuchungen. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt **26**, Heft 1.
202. — Beiträge zur Protoplasmaphysiologie. Biol. Zentralbl. 1901.
203. — Bemerkungen zur Spirochäten- und Vaccinefrage. Zentralbl. f. Bakt., Orig. **46**, Heft 3.
204. — und Keysselitz, Morphologie und entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen über Hühner-Spirillose. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt **23**, 554. 1906.
204a. Ranke, O., Gewebsveränderungen im Gehirn luetischer Neugeborener. Neurol. Centralblatt 1906. S. 636. Über Gehirnveränderungen bei der angeborenen Syphilis. Zeitschr. f. d. Beh. und Erforschung des jugendlichen Schwachsinns. Bd. II. H. 2. 1908.
205. Reenstierna, Über die Kultivierbarkeit und Morphologie des Lepraerregers und die Übertragung der Lepra auf Affen. Arch. f. Derm. u. Syphilis **116**, Heft 3.
206. Reichenbach, Zentralbl. f. Bakt. **29**, 1901.
206a. Rille, Über Spirochätenbefunde bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. Nr. 29. 1905.
207. Saling, Th., Die sog. Luesspirochäte. Wien. klin. Rundschau 1906, Nr. 47 u. 48.
208. Schaudinn, F. G., Generationswechsel und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochäte. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt **20**, Heft 3, 387. 1904.
209. — Zur Kenntnis der Spirochaeta pallida. Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 42. 1665 und Nr. 43. 1728.
210. — Zur Kenntnis der Spirochaeta pallida und anderer Spirochäten (Nachlaß). Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amte **26**, Heft 1. 1907.
211. — Arbeiten, herausgegeben mit Unterstützung der Hamburger wissenschaftlichen Stiftung. Hamburg 1911, Leop. Voß.
212. — und Hoffmann, E., Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochaeta pallida in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amte **22**, 527.
213. — — Über Spirochätenbefunde im Lymphdrüsensaft Syphilitischer. Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 18. 711.
214. — — Über Spirochaeta pallida bei Syphilis und die Unterschiede dieser Form gegenüber anderen Arten dieser Gattung. Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 22. 673.
215. Schellack, C., Studien zur Morphologie und Systematik der Spirochäten aus Muscheln. Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amte **30**, Heft 2. 1909.
216. — Morphologische Beiträge zur Kenntnis der europäischen, amerikanischen und afrikanischen Rekurrensspirochäten. Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amte **27**, 364.
217. Schereschewsky, J., Das Verhalten der Spirochaeta pallida (Schaudinn) bei der Giemsafärbung. Zentralbl. f. Bakt., Orig. **45**, Heft 1. 1907.
218. Sowade, H., Syphilitische Allgemeinerkrankung bei Kaninchen durch intrakardiale Kulturimpfung. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 15. 682.
219. — Über Spirochaeta pallida-Kulturimpfungen, nebst Bemerkungen über die Wassermann-Reaktion beim Kaninchen. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 42. 1934.
220. — Kulturspirochäten und Impfversuche mit unreinen Spirochätenkulturen. Ärzteverein Halle, 4. Mai 1911. Ber. d. Münchn. med. Wochenschr. 1911, Nr. 30, 1640.
221. — Die Kultur der Spirochaeta pallida und ihre Verwertung. Arch. f. Derm. **64**, Heft 1. 1912.
222. Spielmeyer, Die Trypanosonomenerkrankungen usw. Jena 1908.
223. Spirig, W., Die Streptotrix (Aktinomyces). Natur des Dyphtheriebazillus. Zentralbl. f. Bakt., Abt. 1, **26**, 540. 1899.
224. Stefansky, W. K., Über ein neues, Eiterung hervorrufendes, verzweigtes Bakterium. Zentralbl. f. Bakt., Abt. 1, **31**, 86. 1909.
225. Stein, Gabriel, Moderne Syphilisforschung und Neuropathologie. Berlin 1913.
226. Swellengrebel, N. H., Sur la cytologie comparée des Spirochètes et des Spirilles. Compt. rend. Soc. biol. **62**, 213 und Zentralbl. f. Bakt., Orig. **49**, Heft 4.

227. Swellengrebel, N. H., Desgleichen. Ann. Inst. Pasteur **21**, 7. Aug. 1907. Zentralbl. f. Bakt., Abt. 1, **49**, 1909; **16**, 1906; **51**, 1912. Parasitology **3**, 459; **4**, 1901. Quart. Journ. Micr. Science **54**, 623.
228. — Réponse au mémoire du Dr. Hölling Spirillum giganteum et Spirochaeta balbiani. Zentralbl. f. Bakt. **46**, 1908; **51**, 1912.
229. Tavel, Vergleichende Morphologie der Pilze. 1892.
230. Thesing, C., Kritische Bemerkungen zur Spirochaeta pallida bei Syphilis. Münchn. med. Wochenschr. 1905, Nr. 28. 1337. Diskussions-Bemerkungen Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 22. 694 und Nr. 23. 732.
231. — Spirochäte, Spironema oder Spirillum. Zentralbl. f. Bakt., Orig. **40**, Heft 3. 1906.
232. Tomasczewski, E., Über den Nachweis der Spirochaeta pallida bei tertiärer Syphilis. Münchn. med. Wochenschr. 1906, Nr. 27. 1301.
233. — Ein Beitrag zur Pathologie der Syphilis. Arch. f. Derm. u. Syph. **84**. Münchn. med. Wochenschr. 1908, Nr. 1. 37.
234. Tunicliff, R., On the identity of fusiform bacilli and spirilla. The Journ. of infect. dis. **2**, Nr. 3. 1906.
235. Uhlenhuth, P., Experimentelle Grundlagen der Chemotherapie der Spirochätenkrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Syphilis. Ges. Abhandl. Berlin und Wien 1911, Urban u. Schwarzenberg.
236. — und Mulzer, P., Die experimentelle Kaninchensyphilis mit besonderer Berücksichtigung des Hodens. Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amte **33**.
237. — — Über die experimentelle Impfsyphilis der Kaninchen. Sitzungsber. d. Berl. med. Gesellsch. 29. März 1911. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 15. 713.
238. Vincent, H., Sur l'étiologie et sur les lésions anatomo-pathologiques de la pourriture d'hopital. Ann. Pasteur **10**, 1896.
239. — Syphilis et bacille fusiforme. Presse méd. 1901.
240. — Sur la non-identité du bacille fusiforme et du Spirillum sputigenum. Compt. rend. Soc. biol. **58**, 1905.
241. Vuillemin, Compt. rend. Soc. biol. 1905.
242. Wechselmann, W., Diskussions-Bemerkungen. Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 23. 732.
243. — und Löwenthal, W., Untersuchungen über die Schaudinn-Hoffmannschen Spirochäten usw. Med. Klinik 1905, Nr. 26. 657 u. Nr. 33. 838.
244. — — Zur Kenntnis der Spirochaeta pallida. Ibid. Nr. 33.
245. Wechselmann und Sieskind, Über die Behandlung der Syphilis mit Ehrlichs Diamidoarsenobenzol. Derm. Zeitschr. 1910, 463.
246. Weibel, Untersuchungen über Vibrionen. Zentralbl. f. Bakt. **4**, 228 u. 260. 1888.
247. Wolff, Spirochaeta polyspira (Treponema polyspirum). Zentralbl. f. Bakt., Orig. **48**, 448. 1907.
248. Wright, A. E., On a tryponocoma-like organism found in association with some chronic pathological affections of the mouth. Lancet 1904, Nr. 4219.
249. Zettnow, Färbung und Teilung der Spirochäten. Zeitschr. f. Hyg. **52**, 1906. Zentralbl. f. Bakt. **1**, **10**, 1891.
250. — Romanowskis Färbung bei Bakterien. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **30**, 1899.
251. — Geißeln bei Hühner- und Rekurrensspirochäten. Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 10. 376.
252. Zülzer, M., Arch. f. Protistenk. **24**, 1911.

E. H. B.

Studien über die Fortpflanzung von Bakterien, Spirillen und Spirochäten

Von

Dr. med. **E. Meirowsky**
Köln a. Rh.

Mit 1 Textfigur und 19 Tafeln

Berlin
Verlag von Julius Springer
1914

PAUL B. HOEBER
MEDICAL BOOKS
69 E. 59th St., N.Y.

Praktische Anleitung zur Syphilisdiagnose auf biologischem Wege. (Spirochäten-Nachweis, Wassermannsche Reaktion.) Von Dr. **P. Mulzer.** Zweite Auflage. Mit 20 Abbildungen und 4 Tafeln. 1912.
In Leinwand gebunden Preis M. 4.80

Die Therapie der Syphilis. Ihre Entwicklung und ihr gegenwärtiger Stand. Von Dr. **Paul Mulzer.** Mit einem Vorwort von Geh. Reg.-Rat Professor Dr. P. Uhlenhuth. 1911. Preis M. 2.80; in Leinwand gebunden M. 3.60.

Diagnose und Therapie der gonorrhoischen Erkrankungen in der Allgemeinpraxis. Von Privatdozent Dr. Paul Mulzer, Oberarzt der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu Straßburg i. E. 1913.
Preis M. 4.—; in Leinwand gebunden M. 4,60.

Die experimentelle Syphilisforschung nach ihrem gegenwärtigen Stande. Von Dr. **A. Neisser,** Geh. Medizinalrat, a. o. Professor an der Universität Breslau. 1906. Preis M. 2.40.

Syphilis und Salvarsan. Nach einem auf dem Internationalen medizinischen Kongreß in London im August 1913 gehaltenen Referat. Von Dr. **A. Neisser,** Geheimer Medizinalrat, o. ö. Professor an der Universität Breslau. 1913. Preis M. 1.20.

Sekundäre Spät-Syphilis. Von Professor **Alfr. Fournier.** Autorisierte Übersetzung aus dem Französischen von Dr. Bruno Sklarek, Charlottenburg. Mit 5 mehrfarbigen Tafeln. 1909. Preis M. 12.—.

Die Serodiagnose der Syphilis. Von Dr. **Carl Bruck,** Privatdozent und Oberarzt der Dermatologischen Universitätsklinik in Breslau. 1909. Preis M. 4.80.

Grundriß der Dermatologie. Von **J. Darier,** Médecin de l'Hôpital Saint-Louis. Autorisierte Übersetzung aus dem Französischen von Dr. phil. et med. Karl G. Zwick aus Cincinnati, O., U. S. A. Mit Bemerkungen und Ergänzungen von Prof. Dr. J. Jadassohn, Direktor der Dermatologischen Universitätsklinik in Bern. Mit 122 Textabbildungen. 1913.
Preis M. 22.—; in Halbleder gebunden M. 24.50.

Lehrbuch der Haut- und Geschlechts-Krankheiten. Von Dr. **Edmund Lesser,** Geh. Medizinalrat, o. Professor an der Universität und Direktor der Universitäts-Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Berlin. Dreizehnte, erweiterte Auflage. Mit 163 Textfiguren und 31 Tafeln. 1914.
In Leinwand gebunden Preis M. 16.—.

Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere. Von Dr. **Julius Tandler,** o. ö. Professor der Anatomie an der Wiener Universität, und Dr. **Siegfried Grosz,** Privatdozent für Dermatologie und Syphilidologie an der Wiener Universität. Mit 23 Textfiguren. 1913.
Preis M. 8.—; in Leinwand gebunden M. 8.80.

Atlas der experimentellen Kaninchensyphilis. Herausgegeben von Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. med. **P. Uhlenhuth,** ord. Professor der Hygiene und Direktor des Instituts für Hygiene und Bakteriologie der Universität Straßburg i. E., und Privatdozent Dr. med. **P. Mulzer,** Oberarzt der Klinik für Syphilitische und Hautkrankheiten der Universität Straßburg i. E. Mit 39 Tafeln. 1914.
Preis M. 28.—; in Leinwand gebunden M. 29.80.

Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochaete. (Vorläufige Mitteilung.) Von **Dr. Fritz Schaudinn.** Mit 20 Textfiguren 1904. Preis M. 2.—.

Die Entwicklung von Herpetomonas, einem mit den Trypanosomen verwandten Flagellaten. (Vorläufige Mitteilung.) Von **Dr. S. Prowazek** (Rovigno). Mit 7 Textfiguren. 1904. Preis M. 1.—.

Studien über Säugetiertrypanosomen I. Von **Dr. S. Prowazek** (Rovigno). Mit 6 Tafeln und Abbildungen im Text. 1905. Preis M. 7.—.

Atlas der ätiologischen und experimentellen Syphilisforschung. Mit Unterstützung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft herausgegeben von Prof. Dr. **Erich Hoffmann,** Berlin. Mit 34 Tafeln und 1 Bildnis von Schaudinn. 1908. In Leinwand gebunden Preis M. 48.—.

Die Ätiologie der Syphilis. Von Professor Dr. **Erich Hoffmann,** Oberarzt an der Dermatologischen Universitätsklinik zu Berlin. Mit 2 Tafeln. 1906.
Preis M. 2.—.

Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis. Unter Mitwirkung von Dr. G. Bärmann-Petoemboekau (Sumatra), Dr. C. Bruck-Breslau, Dr. Dohi-Tokio, Dr. Kobayashi-Sasheho (Japan), Erich Kuznitzky-Breslau, Dr. R. Pürckhauer-Dresden, Dr. L. Halberstädter-Berlin, Dr. S. von Prowazek-Hamburg, Dr. Schereschewsky-Göttingen und Dr. C. Siebert-Charlottenburg. Herausgegeben von Dr. **Albert Neisser,** ordentlicher Professor an der Universität Breslau, Geheimer Medizinalrat. 1911.
Preis M. 22.—; in Leinwand gebunden M. 24.—.

Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. (Syphilis, Rückfallfieber, Hühnerspirillose, Frambösie.) Von **Paul Ehrlich** und **S. Hata.** Mit Beiträgen von H. J. Nichols-New York, J. Iversen-St. Petersburg, Bitter-Kairo und Dreyer-Kairo. Mit 27 Textfiguren und 5 Tafeln. 1910. Preis M. 6.—; in Leinwand gebunden M. 7.—.

9.D.26.
Studien uber die Fortpflanzung 1914
Countway Library BDZ5057
3 2044 045 606 324

9.D.26.
Studien uber die Fortpflanzung 1914
Countway Library BDZ5057
3 2044 045 606 324